

*OMS: monografie di*  
***piante***  
***medicinali***

*Volume 1*



*Società Italiana di Fitoterapia*  
*Siena*

L'Organizzazione Mondiale della Sanità è un'agenzia specializzata delle Nazioni Unite, creata nel 1948, la cui missione è l'orientamento e il coordinamento internazionale delle questioni attinenti alla Sanità ed alla salute pubblica. Una delle funzioni istitutive dell'OMS è quella di fornire informazioni affidabili ed oggettive nel campo della salute umana, responsabilità che in parte viene svolta tramite un ampio programma di pubblicazioni.

Con le sue pubblicazioni, l'Organizzazione cerca di sostenere le strategie sanitarie nazionali e di rispondere ai problemi di salute pubblica più pressanti per le popolazioni di tutto il mondo. Per soddisfare i bisogni degli Stati Membri, a prescindere dal loro livello di sviluppo, l'OMS pubblica manuali pratici, guide e altro materiale per la formazione di particolari categorie di operatori sanitari, linee guida e standards applicabili a livello internazionale, rassegne ed analisi delle politiche sanitarie e dei programmi di ricerca e, infine, rapporti aggiornati con pareri tecnici e raccomandazioni per le autorità regolatorie. Queste pubblicazioni sono strettamente connesse con i fini istituzionali dell'Organizzazione, che comprendono la prevenzione e il controllo delle malattie, lo sviluppo di sistemi sanitari equi, fondati sull'assistenza primaria, e, infine, la promozione della salute dei singoli e delle comunità. Per progredire verso una migliore salute per tutti, sono necessari la diffusione globale e lo scambio di informazioni attinte dal patrimonio delle conoscenze e delle esperienze di tutti i Paesi Membri dell'OMS. È inoltre necessaria la collaborazione delle autorità preposte nel mondo ai problemi della salute e di coloro che occupano posizioni di rilievo nelle scienze biomediche.

Per garantire la massima disponibilità possibile di informazioni autorevoli e un orientamento sulle problematiche della salute, l'OMS assicura la più ampia circolazione internazionale delle sue pubblicazioni, di cui incoraggia la traduzione nelle diverse lingue e l'adattamento alle situazioni locali. Contribuendo alle attività di promozione e tutela della salute nonché alla prevenzione e al controllo delle malattie in tutto il mondo, i libri dell'OMS favoriscono il raggiungimento degli obiettivi dell'Organizzazione.

**Copertina conforme all'originale, realizzata sulla base di un disegno concesso dall'Ufficio Regionale dell'OMS per il Pacifico Occidentale**

*OMS:  
monografie  
di piante medicinali*

VOLUME 1

Società Italiana di Fitoterapia  
Siena  
2002

*Titolo originale: WHO monographs on selected medicinal plants - volume 1*  
*Pubblicato da WHO Library Cataloguing in Publication Data, Geneva, Switzerland*  
*Copyright © World Health Organization, 1999*

*Edizione Italiana realizzata su licenza rilasciata dalla World Health Organization, Ginevra, Svizzera, alla Società Italiana di Fitoterapia, Siena*

*Responsabile della qualità scientifica dell'Edizione Italiana:*  
Società Italiana di Fitoterapia, Siena

*Coordinamento del progetto per l'Edizione Italiana: Luca Cozzi*

*Traduzione: Federica Albertini e Silvia Fontanella*

*Redazione: Sonia Rotondo*

*Impaginazione: Annalisa Legnani*

*Fotolito: Studio Colore srl - Abbiategrasso (MI)*

*Edizione: Press Point srl - Abbiategrasso (MI)*

1<sup>a</sup> Edizione

*Copyright per l'Edizione Italiana © Società Italiana di Fitoterapia, 2002*  
*I diritti di riproduzione e di adattamento totale o parziale dell'Edizione Italiana,*  
*con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i paesi*

Finito di stampare  
nel mese di maggio 2002  
dalla Press Point - Abbiategrasso (MI)

---

# Indice

Ringraziamenti per l'edizione originale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità	v
Ringraziamenti per l'edizione italiana	v
Presentazione dell'edizione italiana	vi
Introduzione all'edizione italiana	vi
Introduzione all'edizione originale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità	1

**Monografie** (in ordine alfabetico secondo il nome della pianta)

---

Bulbus Allii Cepae	5
Bulbus Allii Sativi	16
Aloe	33
Aloe Vera Gel	43
Radix Astragali	50
Fructus Bruceae	59
Radix Bupleuri	67
Herba Centellae	77
Flos Chamomillae	86
Cortex Cinnamomi	95
Rhizoma Coptidis	105
Rhizoma Curcumae Longae	115
Radix Echinaceae	125
Herba Echinaceae Purpureae	136
Herba Ephedrae	145
Folium Ginkgo	154
Radix Ginseng	168
Radix Glycyrrhizae	183
Radix Paeoniae	195
Semen Plantaginis	202

## *Indice*

Radix Platycodi	213
Radix Rauwolfiae	221
Rhizoma Rhei	231
Folium Sennae	241
Fructus Sennae	250
Herba Thymi	259
Radix Valerianae	267
Rhizoma Zingiberis	277
Allegato	
Partecipanti al gruppo di consultazione dell'OMS per le piante medicinali	288

---

## **Ringraziamenti per l'edizione originale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità è particolarmente riconoscente ai Professori Norman R. Fansworth, Harry H.S. Fong e Gail B. Mahady del WHO Collaborating Centre for Traditional Medicine, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, USA, per avere redatto e revisionato le monografie.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità è riconoscente e ringrazia anche i membri del gruppo di consultazione che si è riunito a Pechino, in Cina, nel 1994 con lo scopo di compilare una lista delle piante medicinali sulle quali redigere le monografie, i più di 100 esperti che hanno fornito commenti e suggerimenti sulle prime stesure delle monografie e a quelli che hanno partecipato alla WHO Consultation tenutasi nel 1996 a Monaco, Germania, con lo scopo di revisionarle (v. allegato). Infine, l'Organizzazione Mondiale della Sanità desidera ringraziare la United Nations Food and Agriculture Organization e la United Nations Industrial Development Organization per il contributo da loro fornito ed anche tutti coloro che hanno fatto pervenire commenti tramite la World Self-Medication Industry, una organizzazione non governativa che detiene rapporti ufficiali con l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

---

## **Ringraziamenti per l'edizione italiana**

Particolari ringraziamenti sono dovuti al Prof. Umberto Solimene e al Prof. Emilio Minelli, del WHO Collaborating Centre for Traditional Medicine presso l'Università degli Studi di Milano, per l'assistenza fornita durante la preparazione dell'Edizione Italiana del primo volume delle monografie di piante medicinali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; un vivo riconoscimento va anche attribuito al Prof. Gian Gabriele Franchi, Dipartimento di Farmacologia "Giorgio Segre" dell'Università degli Studi di Siena, al Dr. Gabriele Galasso, alla Prof. Daniela Giachetti, Istituto di Biologia Generale dell'Università degli Studi di Siena, Presidente della Società Italiana di Fitoterapia, e al Dr. Lamberto Monti, Società Italiana di Fitoterapia, per la revisione dei testi in italiano.

## Presentazione dell'edizione italiana

La medicina basata sull'uso delle piante è nata quando il pensiero scientifico non esisteva e ha avuto una sua formulazione e codificazione che non è anti-scientifica, bensì pre- o proto-scientifica. L'applicazione del metodo scientifico alla fitoterapia costituisce però, allo stato attuale delle conoscenze, il modo migliore per consentire alla popolazione l'uso razionale e sicuro delle fitomedicine. Anche per quanto concerne il valore terapeutico, la rivalutazione sulla base della ricerca condotta secondo il metodo scientifico delle indicazioni lasciate dalla tradizione consente di identificare con chiarezza le applicazioni dei prodotti medicinali vegetali che sono realmente utili per il trattamento di determinate malattie e di valutare i livelli di efficacia dei singoli rimedi.

L'elaborazione di monografie di piante medicinali sulla base di informazioni scientifiche attualmente disponibili è stata effettuata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità con le motivazioni e per gli scopi che sono stati ampiamente illustrati nelle introduzioni a questo volume. Il testo originale dell'OMS ora meritoriamente riproposto nella nostra lingua dalla Società Italiana di Fitoterapia nasce grazie all'impegno della Prof. Daniela Giachetti, del Dr. Lamberto Monti e del Prof. Emilio Minelli del nostro Centro di Collaborazione OMS.

*Prof. Umberto Solimene*

*Università degli Studi di Milano - Dipartimento di Anatomia Umana  
Direttore del Centro di Ricerche in Bioclimatologia Medica - Biotecnologie - Medicine Naturali  
WHO Collaborating Centre for Traditional Medicine*

## Introduzione all'edizione italiana

Il ricorso per scopi curativi ai prodotti vegetali è notevolmente cresciuto in Italia nel corso dell'ultimo decennio, portando questi strumenti terapeutici evocati dalla tradizione ad affiancarsi in misura significativa a quelli della medicina più moderna. Questo fenomeno non ha colto impreparata la parte dell'ambiente scientifico del nostro Paese dedicata allo studio delle proprietà delle piante medicinali e alle concernenti attività didattiche, ma certamente ha creato qualche problema di conoscenza ad altre professionalità che si sono accinte ad operare in un settore per certi aspetti per loro nuovo e soprattutto al pubblico degli utenti.

Conoscere le caratteristiche dei prodotti, non solo vegetali, rappresenta, quando sono destinati alla conservazione o alla riacquisizione del bene della salute, un'esigenza fondamentale per fare in modo che il loro impiego avvenga razionalmente, soprattutto in risposta all'obbligo di cercare l'ottimizzazione dei benefici e la riduzione dei rischi nei momenti critici della scelta dei trattamenti e delle modalità con cui eseguirli. Il problema della conoscenza delle proprietà delle piante medicinali, dopo che la diffusione del loro uso ha raggiunto i livelli attuali, rappresenta poi un dovere per la classe medica, che, indipendentemente dalle attitudini prescrittive, è chiamata ad evitare il pericolo di interazioni fra i farmaci convenzionali di cui i pazienti necessitano ed eventuali prodotti vegetali di cui i pazienti stessi si servono secondo la pratica dell'automedicazione.

Il primo volume delle "WHO monographs on selected medicinal plants" risponde a questi scopi di trasferimento delle conoscenze attuali sull'uso delle piante medicinali sia in favore dei vari pertinenti settori professionali che dell'utenza più attenta e sensibile alle problematiche ad esso connesse; questo testo rappresenta anche un valido riferimento per gli aspetti della regolamentazione sui prodotti medicinali vegetali attinente al controllo dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

Questo volume circola da tempo in Italia nella sua edizione originale in lingua inglese; ciò, nell'epoca attuale, non costituisce certamente un problema per molti lettori. Tuttavia, la Società Italiana di Fitoterapia, nel prendere l'iniziativa della sua pubblicazione anche in lingua italiana, ha creduto di fornire un incentivo in più per l'accostamento a questa raccolta di monografie di piante medicinali di così fondamentale importanza.

*Società Italiana di Fitoterapia*



---

## Introduzione all'edizione originale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

Nell'ultimo decennio, le medicine tradizionali sono diventate un argomento d'importanza mondiale. Viene attualmente stimato che, in molti Paesi in via di sviluppo, una grande parte della popolazione si appoggi soprattutto ai guaritori tradizionali ed alle piante medicinali per soddisfare i propri bisogni primari in fatto di salute. In questi Paesi, nonostante la possibilità di accedere alla medicina moderna, i rimedi a base di piante (fitomedicine) hanno spesso mantenuto la loro popolarità per ragioni storiche e culturali. Contemporaneamente, molti abitanti dei Paesi sviluppati hanno incominciato a cercare terapie alternative o complementari, tra cui vengono fatte rientrare anche le piante medicinali. Solo poche fra le piante medicinali sono state oggetto di indagini scientifiche condotte con lo scopo di valutarne le possibili applicazioni in medicina. Ancora più ristretto è il numero delle piante, degli estratti, dei principi attivi e delle preparazioni sui quali sono disponibili dati sull'efficacia e sulla sicurezza. Inoltre, il mercato delle medicine vegetali di molti Paesi è scarsamente regolamentato, con la conseguenza che spesso i prodotti a base di piante medicinali non sono registrati né tanto meno controllati. Sia nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, è ormai divenuto un problema di fondamentale importanza garantire la sicurezza, la qualità e l'efficacia delle piante medicinali e dei prodotti medicinali vegetali. I consumatori e gli operatori sanitari hanno quindi bisogno di informazioni aggiornate e autorevoli riguardanti questi requisiti.

In occasione della quarta International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA), svoltasi a Tokyo nel 1986, è stato chiesto all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di compilare un elenco delle piante medicinali e di definire delle specifiche internazionali per quelle più diffuse e per le preparazioni semplici da esse ricavabili. A seguito di questa richiesta, l'OMS ha redatto le linee guida per la valutazione dei prodotti medicinali vegetali, che sono state adottate in occasione della sesta ICDRA tenutasi a Ottawa, Canada, nel 1991.<sup>1</sup> Per rispondere alle raccomandazioni dell'ICDRA e all'esigenza espressa dagli Stati aderenti all'OMS di poter disporre di prodotti medicinali vegetali sicuri ed efficaci da utilizzare nell'ambito dei sistemi sanitari nazionali, l'OMS stessa ha poi provveduto alla pubblicazione di questo primo volume di 28 monografie dedicate ad un primo gruppo di piante medicinali; un secondo volume è in corso di preparazione.

### Preparazione delle monografie

Le piante medicinali trattate in questo volume sono state selezionate da un comitato consultivo che si è riunito a Pechino nel 1994. Le piante prescelte vengono diffusamente impiegate e svolgono un ruolo importante in tutte le regioni in cui vi sono Paesi aderenti all'OMS; inoltre, sono rinvenibili sufficienti informazioni scientifiche a prova della loro sicurezza ed efficacia. Le monografie sono state redatte dal WHO Collaborating Centre for Traditional Medicine dell'Università dell'Illinois a Chicago, Stati Uniti d'America. Il loro contenuto è il frutto di una ricerca sistematica effettuata nella letteratura scientifica pubblicata dal 1975

---

<sup>1</sup> Guidelines for the assessment of herbal medicines. In: *Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Volume I.* Geneva, World Health Organization, 1997: 31-37.

alla fine del 1995, che ha permesso di accedere alle più importanti rassegne e alle relative bibliografie; sono stati consultati anche molteplici Farmacopee, sia internazionali che nazionali, come quelle Africana, Britannica, Cinese, Olandese, Europea, Francese, Tedesca, Ungherese, Indiana e Giapponese, e numerosi altri autorevoli testi.

Le bozze delle monografie sono state oggetto di un'ampia circolazione e più di 100 esperti di oltre 40 Paesi hanno potuto esaminarle e commentarle. Hanno fatto parte di questi esperti i membri dei WHO's Expert Advisory Panels on Traditional Medicine, on the International Pharmacopoeia and Pharmaceutical Preparations e on Drug Evaluation and National Drug Policies, nonché i rappresentanti delle autorità regolatorie di 16 Paesi.

Nel 1996, l'OMS ha organizzato a Monaco di Baviera (Germania) una riunione, alla quale hanno preso parte i sedici esperti inviati dalle autorità regolatorie di altrettanti Stati Membri, che ha avuto lo scopo di valutare le monografie redatte sulle piante prescelte. Dopo una approfondita discussione, sono state approvate 28 delle 31 bozze di monografie prese in considerazione. La monografia di una delle piante è stata scartata per via della potenziale tossicità. Le monografie di altre due piante verranno riesaminate non appena saranno disponibili dati maggiormente sicuri. In occasione dell'ottava ICDRA, riunitasi nel Bahrein sempre nel corso del 1996, le 28 monografie sono state ulteriormente esaminate ed approvate. Sempre in quell'occasione, i Paesi aderenti hanno chiesto all'OMS di preparare altre monografie di piante medicinali.

## Finalità e contenuto delle monografie

Le monografie si prefiggono di:

- fornire informazioni scientificamente fondate sulla sicurezza, l'efficacia e il controllo/assicurazione della qualità delle piante medicinali maggiormente utilizzate, al fine di facilitarne l'uso corretto nell'ambito dei Paesi aderenti all'OMS;
- fornire dei modelli che aiutino i Paesi aderenti a sviluppare loro proprie monografie o formulari relativi a fitomedicine prese in considerazione in questo volume o ad altre fitomedicine; e, infine,
- promuovere lo scambio di informazioni tra i Paesi aderenti.

Le monografie sono rivolte alle autorità regolatorie, ai medici che praticano la medicina ortodossa o tradizionale, ai farmacisti e agli altri operatori sanitari, ai produttori di fitomedicine e ai ricercatori.

Ogni monografia è articolata in due parti. La prima parte sintetizza i dati delle Farmacopee in materia di assicurazione della qualità: caratteristiche botaniche, distribuzione, tests di identificazione, caratteristiche di purezza, tests chimici, principi attivi o comunque principali costituenti chimici. La seconda parte riassume le informazioni sugli impieghi clinici e i dati relativi alla farmacologia, alle controindicazioni, alle avvertenze, alle precauzioni, alle potenziali reazioni avverse e alla posologia.

Nella prima parte, il paragrafo "Definizione" riporta il nome binomiale latino adottato dalle farmacopee, che costituisce il principale criterio per l'assicurazione della qualità. I paragrafi "Sinonimi" e "Alcuni nomi comuni" elencano i sinonimi latini riportati nelle farmacopee e i nomi impiegati nel linguaggio comune di molteplici Paesi e usati in commercio o dai consumatori locali. Come stabiliscono le International Rules of Nomenclature, i nomi botanici obsoleti sono stati inseriti tra i sinonimi.

Per esempio, *Aloe barbadensis* Mill. è attualmente *Aloe Vera* (L.) Burm. f.. *Cassia acutifolia* Delile e *Cassia angustifolia* Vahl, spesso trattate in due monografie separate, vengo-

no ora considerate una unica specie, *Cassia senna* L., *Matricaria chamomilla* L., *M. recutita* L. e *M. suaveolens* L. sono stati per molti anni i nomi botanici della camomilla. Ultimamente, è stato però stabilito di utilizzare solo il nome *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert.

I nomi comuni elencati nelle monografie costituiscono una selezione di quelli impiegati nei singoli Paesi del mondo, specialmente in quelli in cui la pianta medicinale cui si riferiscono è di uso comune. Gli elenchi non sono completi, ma riportano i nomi che figurano nelle monografie ufficiali e nei trattati consultati durante la preparazione delle monografie OMS e nella banca dati NAPRALERT (Natural Products Alert) relativa alla letteratura mondiale sugli argomenti di etnomedicina, biologia e chimica riferiti alle piante medicinali, ai funghi e agli organismi marini e dislocata presso il WHO Collaborating Centre for Traditional Medicine all'Università dell'Illinois a Chicago.

La descrizione botanica dettagliata inserita nel paragrafo "Descrizione" è destinata a garantire la qualità nelle fasi della produzione e della raccolta, mentre la descrizione particolareggiata della parte utilizzata (omonimo paragrafo) persegue il medesimo scopo, ma per quanto si riferisce alle fasi della lavorazione e della commercializzazione. Le informazioni riguardanti l'"Areale di diffusione" vengono normalmente omesse nei trattati ufficiali; è stato invece deciso, nel caso di queste monografie, di inserirle con lo scopo di fornire ulteriori dati utili per l'assicurazione della qualità. I paragrafi "Tests di identificazione", "Tests di purezza" e "Tests chimici" fanno normalmente parte di tutti i trattati e quindi figurano anche in queste monografie.

Quando nei tests di purezza non vengono specificati i limiti raccomandati, tali limiti devono venire fissati in funzione dei requisiti stabiliti dalle competenti autorità dei singoli Paesi. Ciascuna pianta medicinale e la sua parte utilizzata (droga) contengono dei principi attivi o dei costituenti chimici dotati di un profilo caratteristico, che può essere utilizzato ai fini del controllo e dell'assicurazione della qualità. Questi costituenti sono descritti nel paragrafo "Principali costituenti chimici".

La seconda parte di ogni monografia inizia con un'elencazione delle "Forme farmaceutiche" e degli "Usi medicinali"; questi ultimi risultano diversamente classificati a seconda che siano avvalorati da dati clinici oppure siano descritti nelle farmacopee o facciano parte di sistemi di medicina tradizionale o rientrino nelle pratiche della medicina popolare e non siano ancora avvalorati da dati clinici o sperimentali.

La prima categoria riguarda le indicazioni terapeutiche ormai riconosciute in alcuni Paesi e giustificate da studi clinici riportati nella letteratura scientifica internazionale. Gli studi clinici possono essere controllati, randomizzati e in doppio cieco oppure aperti od osservazionali in cui le applicazioni terapeutiche sono state ben documentate. Gli esperti che hanno partecipato alla consultazione di Monaco hanno stabilito di inserire in questa categoria anche *Folium e Fructus Sennae*, *Aloe*, *Rhizoma Rhei* e *Herba Ephedrae*, perché sono droghe ampiamente utilizzate e perché la loro efficacia è ben documentata nella letteratura medica ordinaria.

La seconda categoria comprende gli usi medicinali diffusi in molti Paesi e inclusi nelle farmacopee ufficiali o nelle monografie nazionali. Questa categoria comprende anche gli usi acquisiti sulla base di dati farmacologici plausibili, avvalorati da studi clinici non recenti, che, andrebbero tuttavia ripetuti. La bibliografia acclusa fornisce ulteriori informazioni utili per valutare le singole fitomedicine. Gli usi descritti in questa categoria dovrebbero comunque essere valutati da esperti e da operatori sanitari al fine di stabilirne l'applicabilità nelle diverse situazioni locali.

La terza categoria fa riferimento alle indicazioni descritte nelle farmacopee non ufficiali e in altre fonti bibliografiche, ma anche agli usi tradizionali. Non è possibile verificare l'appropriatezza di questi usi a causa della mancanza di dati scientifici che li avvalorino. La possibilità di utilizzare i rimedi vegetali per queste indicazioni deve essere attentamente valutata in funzione delle alternative terapeutiche disponibili.

Gli ultimi paragrafi di ogni monografia sono dedicati alla "Farmacologia" (sia sperimentale che clinica), alle "Controindicazioni", come nei casi di sensibilità o di rischi di allergie, alle "Avvertenze", alle "Precauzioni", incluse le segnalazioni sulle possibili interazioni con altri farmaci, sulla carcinogenicità, sulla teratogenicità e, alla fine, sulle possibilità di impiego da parte di speciali popolazioni di pazienti, quali i bambini e le donne che allattano, alle "Reazioni avverse" e alla "Posologia".

## **Uso delle monografie**

L'OMS intende stimolare i vari Paesi a mettere a disposizione della popolazione, sia attraverso i servizi sanitari pubblici che privati, medicine e pratiche terapeutiche tradizionali di cui sia provata l'efficacia e la sicurezza.

Questa pubblicazione non vuole assolutamente sostituirsi ai trattati ufficiali, come le farmacopee, i formulari o i documenti legislativi. Il principale obiettivo delle monografie è invece quello di favorire l'armonizzazione dell'impiego delle fitomedicine per quanto si riferisce ai requisiti di sicurezza, di efficacia e del controllo di qualità. Nelle fitomedicine, il possesso di questi requisiti dipende moltissimo dalle modalità di preparazione delle singole forme farmaceutiche. Per questo motivo, al fine di stabilire se una determinata fitomedicina possa prestarsi per essere impiegata nell'assistenza sanitaria primaria, è sempre necessario consultare le autorità locali, gli esperti e gli operatori sanitari, senza trascurare di prendere visione della letteratura scientifica.

Queste monografie saranno aggiornate ed integrate periodicamente, man mano che dalla letteratura saranno ricavabili nuove informazioni. Inoltre, verranno preparate nuove monografie. Per questo scopo, l'OMS sarebbe lieta di ricevere commenti e suggerimenti da parte dei lettori di queste monografie.

Sia consentito esprimere l'apprezzamento dell'OMS per il prezioso aiuto fornito per la stesura di queste monografie dal Dr. H. Nakajima e dal Dr. F. S. Antezama durante il loro mandato rispettivamente di Direttore Generale e di Vicedirettore Generale dell'OMS .

*Dr. Xiaorui Zhang  
Responsabile Medico  
Medicina Tradizionale  
Organizzazione Mondiale della Sanità*

---

# Bulbus Allii Cepae

## Definizione

Bulbus Allii Cepae consiste nei bulbi freschi o essiccati di *Allium cepa* L. (Liliaceae) o delle relative varietà e cultivar.

## Sinonimi

*Allium esculentum* Salisb., *Allium porrum cepa* Rehb. (1)

## Alcuni nomi comuni

La pianta è più comunemente conosciuta come “cipolla”. Basal, basl, cebolla, cebolla morada, cepa bulb, cepolla, cipolla, common onion, cu hanh, hom hia yai, hom khaao, hom yai, hu-t’sung, hu t’sung t’song, hua phtek bhu, i-i-bsel, kesounni, khtim, Küchenzwiebl, l’oignon, loyon, Madras oignon, oignon, palandu, piyaj, piyaz, pyaz, pyaaz, ralu lunu, red globe onion, sibuyas, Spanish onion, tamanegi, umbi bawang merah, vengayan, yellow Bermuda onion, white globe onion, Zwiebel (1-5).

## Descrizione

Pianta erbacea perenne, dall’odore intenso quando schiacciata; i bulbi variano in forma e dimensioni da cultivar a cultivar, spesso schiacciati o globosi e fino a 20 cm di diametro; tuniche esterne membranose. Fusto alto fino a 100 cm e di 30 mm di diametro, che si assottiglia a partire dalla parte basale rigonfia. Foglie fino a 40 cm di lunghezza e 20 mm di diametro, solitamente di sezione pressoché semicircolare, leggermente schiacciata sul lato superiore; basali il primo anno, il secondo anno le loro basi sono guainanti sul sesto inferiore del fusto. Spata spesso trivalve, persistente, più corta dell’ombrella. Ombrella subglobosa o emisferica, da 4 a 9 cm di diametro, densa, formata da molti fiori; peduncoli fiorali lunghi fino a 40 mm, pressoché uguali. Perianzio stellato; segmenti da 3-4,5 x 2-2,5 mm, bianchi, striati di verde, leggermente disuguali, quello esterno ovato, quello interno oblungo, ottuso o acuto. Stami sporgenti; filamenti lunghi 4-5 mm, quello esterno lesiniforme, quello interno con una base che può raggiungere i 2 mm di larghezza, munito di corti denti da entrambi i lati. Ovario biancastro. Capsula di circa 5 mm,  $2n = 16$  (6).

## **Parte utilizzata: bulbi freschi o essiccati**

### **Aspetto**

Sotto il profilo macroscopico, *Bulbus Allii Cepae* varia, per forma e dimensioni, da una cultivar all'altra. Diametro 2-20 cm; forma schiacciata, sferica o piriforme; bulbo bianco o colorato (7).

### **Proprietà organolettiche**

Odore agliaceo, forte e caratteristico; gusto marcato. Schiacciando o tagliando il bulbo, viene stimolata la lacrimazione.

### **Esame microscopico**

I catafilli squamosi dei bulbi mostrano un'epidermide formata da cellule di grandi dimensioni, dalle pareti leggermente punteggiate; le cellule sono allungate in senso longitudinale. Il sottostante ipoderma è perpendicolare all'epidermide e contiene grandi cristalli di ossalato di calcio in corrispondenza del bordo delle pareti cellulari. L'epidermide dei catafilli carnosì è simile a quella degli squamosi, con le cellule epidermiche del lato dorsale nettamente più lunghe di quelle del lato ventrale. Anche la forma risulta più allungata. Nell'ipoderma si trovano grandi cristalli di ossalato di calcio; gli stomi sono rari; i nuclei di grandi dimensioni ben evidenti. Nel mesofillo fogliare si osservano alcuni elementi vascolari spiralati (8).

### **Droga in polvere**

È caratterizzata per lo più da cellule del mesofillo a pareti sottili con frammenti di elementi vasali spiralati; le cellule contenenti cristalli di ossalato di calcio sono poco numerose (8).

### **Areale di diffusione**

*Bulbus Allii Cepae* ("cipolla"), probabilmente originario dell'Asia occidentale, è coltivato su scala industriale in tutto il mondo, soprattutto nelle regioni a clima temperato (1).

### **Tests di identificazione**

Esame macroscopico, esame microscopico ed esame microchimico per l'individuazione dei composti solforati organici (9); cromatografia su strato sottile per la presenza di solfossidi della cisteina (10, 11).

### **Tests di purezza**

#### **Microbiologia**

Nei prodotti a base di *Bulbus Allii Cepae*, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microrganismi sono i seguenti (12-14). Preparazioni per uso orale: batteri aerobici - non più di  $10^5$ /g o mL; funghi - non più di  $10^4$ /g o mL; enterobatteri e alcuni batteri Gram-negativi - non più di  $10^3$ /g o mL; *Escherichia coli* - 0/g o mL.

**Ceneri totali**

Non più del 6% (3).

**Ceneri insolubili negli acidi**

Non più dell'1,0% (3).

**Materiali di estrazione solubili in acqua**

Non più del 5% (3).

**Materiali di estrazione solubili in alcool**

Non più del 4% (3).

**Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Di solito, il limite massimo per i residui di aldrina e dieldrina in *Bulbus Allii Cepae* è di 0,05 mg/kg (14). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (12) e quelle sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (15).

**Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito il limite di 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente (12).

**Tracce di radioattività**

Per l'analisi di stronzio-90, iodio-131, cesio-134, cesio-137 e plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (12).

**Altri tests di purezza**

Tests chimici, tests per la determinazione dei materiali organici estranei e dell'umidità secondo le norme nazionali.

**Tests chimici**

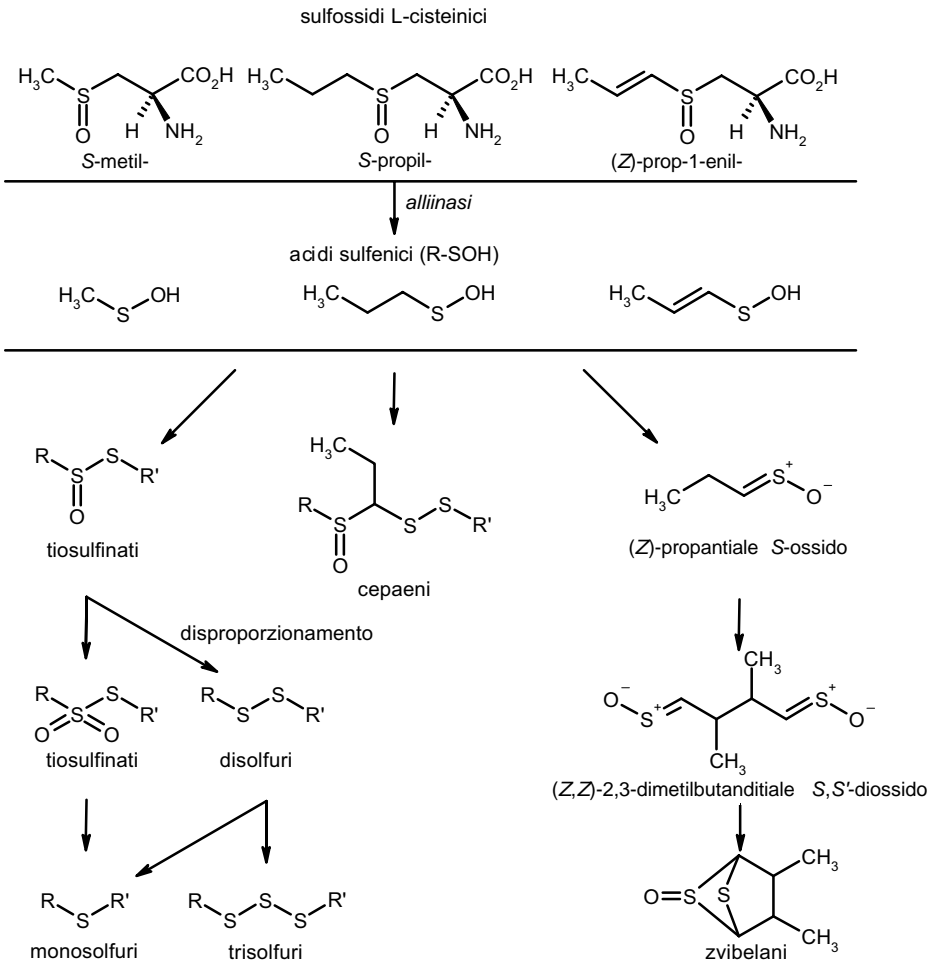
Tests per la determinazione dei composti solforati organici, dei solfossidi della cisteina e dei solfuri, rispettivamente mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione (16, 17) o gascromatografia liquida (18). I livelli quantitativi vanno stabiliti dalle autorità nazionali competenti.

**Principali costituenti chimici**

In *Bulbus Allii Cepae* sono stati isolati costituenti chimici solforati e non, sebbene i primi siano i più caratteristici (1, 4, 7).

I composti solforati organici di *Bulbus Allii Cepae*, che comprendono tiosolfinati, tiosulfonati, cepaeni, *S*-ossidi, *S,S*-diossidi, monosolfuri, disolfuri, trisolfuri e zvielani, non sono altro che prodotti della degradazione dei solfossidi della cisteina (p. es., (+)-*S*-propil-L-cisteina solfossido). Quando i bulbi di cipol-

la vengono schiacciati, tagliati o comunque lavorati, i solfossidi della cisteina escono dai loro compartimenti entrando in contatto con l'enzima alliinasi contenuto nei vacuoli adiacenti. Per idrolisi e condensazione istantanea degli intermedi reattivi (acidi sulfenici), si formano i composti riportati in figura. I tiosulfinati odorosi sono presenti (a basse concentrazioni) solo nella cipolla fresca tagliata, mentre i solfuri si accumulano negli estratti sottoposti a conservazione o negli olii distillati in corrente di vapore. Circa il 90% dello zolfo solubile organicamente legato è presente sotto forma di peptidi della  $\gamma$ -glutamilmcisteina, che non interagiscono con l'alliinasi. Essi hanno funzione di riserva e contribuiscono alla germinazione dei semi. Tuttavia, nei casi di conservazione prolungata o durante la germinazione, questi peptidi interagiscono con la  $\gamma$ -glutamilm transpeptidasi formando i solfossidi della alch(en)il-cisteina, che a loro volta formano altri composti solforati volatili (1).





## **Forme farmaceutiche**

Negli studi clinici sono stati usati il succo fresco e l'estratto etanologico al 5% e al 50% (1). Un estratto non concentrato è commercializzato in Francia, ma non è riconosciuto come farmaco dalle autorità francesi (7). I prodotti a base di *Bulbus Allii Cepae* essiccato vanno conservati in recipienti ben chiusi, al riparo dalla luce, dall'umidità e dalle alte temperature. I bulbi e il succo freschi vanno conservati in frigorifero (2-10° C).

## **Usi medicinali**

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Attualmente, *Bulbus Allii Cepae* viene utilizzato soprattutto per la prevenzione delle alterazioni vascolari senili e nei casi di inappetenza (19).

### ***Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale***

Trattamento delle infezioni batteriche (p. es., dissenteria) e come diuretico (2, 7). La droga è stata usata anche per il trattamento di ulcere, ferite, cicatrici, cheiloidi (3), asma (20, 21), oltre che come terapia adiuvante del diabete (4, 22, 23).

### ***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Antielmintico, afrodisiaco, carminativo, emmenagogo, espettorante e tonico (3); trattamento delle contusioni, bronchiti, colera, coliche, mal d'orecchie, febbre, ipertensione, itterizia, pustole e foruncoli (3).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

Un estratto acquoso o il succo di *Bulbus Allii Cepae* hanno inibito *in vitro* la crescita di *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus* sp., *Lactobacillus odontolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella typhosa* (24-28). Un estratto con etere di petrolio di *Bulbus Allii Cepae* ha inibito *in vitro* la crescita di *Clostridium paraprificum* e *Staphylococcus aureus* (24). L'olio essenziale è attivo contro vari funghi, tra cui *Aspergillus niger*, *Cladosporium werneckii*, *Candida albicans*, *Fusarium oxysporium*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Geotrichum candidum*, *Brettanomyces anomalus* e *Candida lipolytica* (5, 29).

L'azione ipoglicemizzante di *Bulbus Allii Cepae* è stata dimostrata *in vivo*. Nei topi e nei conigli, la somministrazione endogastrica del succo, di un estratto cloroformico, etanologico, con etere di petrolio (0,25 g/kg) o acquoso (0,5 mL) ha inibito l'iperglicemia indotta da allossana, glucosio ed epinefrina (30-35).

L'inibizione dell'aggregazione piastrinica da parte di *Bulbus Allii Cepae* è stata dimostrata sia *in vitro* che *in vivo*. Un estratto acquoso ha inibito *in vitro* l'aggregazione piastrinica indotta dall'adenosina difosfato, dal collagene, dall'epinefrina e dell'acido arachidonico (36, 37). L'aggregazione delle piastrine è risul-

tata inibita nei conigli a seguito della somministrazione di olio essenziale o di un estratto butanologico o cloroformico della droga (38-40). Gli estratti etanologico, butanologico o cloroformico della droga e l'olio essenziale (10-60 µg/mL) hanno inibito *in vitro* l'aggregazione di piastrine umane (41, 42) diminuendo la sintesi del trombossano (39). In studi *ex vivo* nei conigli e nell'uomo (1), sia le cipolle come tali che l'olio essenziale hanno aumentato la fibrinolisi (1). È stato anche osservato nei conigli un aumento del tempo di coagulazione (1).

Nella cavia, la somministrazione endogastrica del succo o di un estratto con etere della droga (100 mg/kg) ha inibito le reazioni allergiche indotte da allergeni e dal fattore di attivazione delle piastrine, ma non le risposte allergeniche indotte da istamina o acetilcolina (43). Sempre nella cavia, l'estratto cloroformico di *Bulbus Allii Cepae* (20-80 mg/kg) ha inibito l'ostruzione bronchiale indotta dal fattore di aggregazione delle piastrine e da allergeni (44). Sembra che i costituenti attivi di *Bulbus Allii Cepae* siano i tiosulfinati e i cepaeni (1).

Sia l'estratto etanologico che quello metanologico somministrati per via endogastrica hanno mostrato di esercitare un'attività diuretica nei cani e nei ratti (45, 46).

Dopo la somministrazione orale nei conigli o nei ratti del bulbo sminuzzato, di un estratto acquoso, dell'olio essenziale (100 mg/kg) o dell'olio fisso sono state osservate un'attività antiiperlipidemizzante e un'attività anticolesterolemizzante (47, 52). Tuttavia, non sono stati osservati in uno altro studio cambiamenti nei livelli di colesterolo o nei livelli dei lipidi nell'occhio dei conigli dopo che gli animali erano stati trattati per 6 mesi con un estratto acquoso (20% nella dieta) (53).

La somministrazione orale dell'estratto etanologico della droga alle cavie ha inibito le contrazioni della muscolatura liscia della trachea indotte dal carbacolo e ha inibito le contrazioni dell'ileo indotte da istamina, cloruro di bario, serotonina e acetilcolina (20).

L'applicazione locale dell'estratto acquoso di *Bulbus Allii Cepae* (10% in gel) ha inibito l'edema indotto dall'acido arachidonico nell'orecchio dei topi (54). I costituenti della cipolla dotati di attività antiallergica ed antiinfiammatoria sono i flavonoidi (quercetina e kempferolo) (55). I flavonoidi agiscono come antiinfiammatori perché inibiscono l'azione della protein chinasi, della fosfolipasi A2, delle cicloossigenasi e della lipossigenasi (56) e il rilascio di mediatori dell'infiammazione (p. es., istamina) da parte dei leucociti (57).

Un estratto acquoso di *Bulbus Allii Cepae* ha inibito *in vitro* la proliferazione dei fibroblasti (58). Un estratto acquoso di cipolla allo 0,5% ha inibito la crescita dei fibroblasti umani e dei fibroblasti cheloidi (isolati enzimaticamente da tessuti cheloidi) (59). In uno studio comparativo, l'estratto acquoso di *Bulbus Allii Cepae* (all'1-3%) ha inibito la proliferazione di fibroblasti di diversa origine (cicatrizziali, cheloidi, embrionali). La maggiore inibizione è stata osservata nel caso dei fibroblasti cheloidi (65-73%) rispetto a quelli cicatrizziali o embrionali (fino al 50%) (59). In fibroblasti di cute umana, sia l'estratto acquoso che l'estratto cloroformico di cipolla, come pure i tiosulfinati, hanno inibito la chemotassi stimolata dal fattore di crescita delle piastrine e la proliferazione di queste cellule (60). Inoltre, una frazione proteica isolata da un estratto di cipolla ha esercitato un'attività antimittotica (61).

### **Farmacologia clinica**

La somministrazione orale di un estratto butanologico di *Bulbus Allii Cepae* (200 mg) a soggetti cui precedentemente era stato offerto un pasto altamente lipidico ha soppresso l'aggregazione piastrinica associata ad una dieta ricca di grassi (62).

La somministrazione di un estratto butanologico a pazienti affetti da lipemia alimentare ha prevenuto l'aumento del colesterolo sierico totale, del colesterolo  $\beta$ -lipoproteico e delle  $\beta$ -lipoproteine e dei trigliceridi sierici (63, 64). Anche la frazione saponinica (50 mg) o il bulbo (100 mg) hanno diminuito i livelli sierici del colesterolo e quelli plasmatici del fibrinogeno (65, 66). Tuttavia, l'estratto di cipolla fresca (50 g) non ha prodotto alcun effetto significativo sul colesterolo sierico, sul fibrinogeno o sull'attività fibrinolitica in soggetti normali (67, 68).

L'attività antiiperglicemizzante di *Bulbus Allii Cepae* è stata dimostrata in vari studi clinici. In soggetti adulti, la somministrazione dell'estratto acquoso (100 mg) ha diminuito l'iperglicemia indotta dal glucosio (69). Il succo della droga (50 mg) somministrato oralmente a pazienti diabetici ha ridotto i livelli ematici del glucosio (22). L'aggiunta di cipolla alla dieta di soggetti diabetici non insulino-dipendenti ha permesso di diminuire la dose dei farmaci antidiabetici necessari per il controllo della malattia (70). L'estratto acquoso di *Bulbus Allii Cepae* (200 mg) è invece risultato inattivo (71).

Le reazioni cutanee acute e ritardate indotte dall'iniezione di anticorpi IgE anti-uomo di coniglio nel lato volare dell'avambraccio di 12 volontari sani sono risultate inferiori quando la cute era stata preventivamente trattata con un estratto etanologico di cipolla al 50% (1). L'ostruzione bronchiale acuta e ritardata dovuta all'inalazione di allergeni è risultata nettamente inferiore dopo la somministrazione orale di un estratto etanologico di cipolla al 5% 1 ora dopo l'esposizione all'allergene (1).

In uno studio clinico condotto su 12 soggetti adulti, l'applicazione topica di un estratto etanologico di cipolla al 45% ha inibito le reazioni allergiche cutanee indotte da anti-IgE (72).

### **Controindicazioni**

Allergie alla pianta. La sicurezza di *Bulbus Allii Cepae* è dimostrata dall'uso fattone in tutto il mondo per scopi alimentari.

### **Avvertenze**

Nessuna.

### **Precauzioni**

#### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

*Bulbus Allii Cepae* non è mutageno *in vitro* (73).

#### ***Altre precauzioni***

Non risulta siano state suggerite precauzioni generali e neppure da prendersi riguardo ad interazioni con farmaci, tests di laboratorio, allatta-

mento, uso pediatrico oppure effetti teratogeni o non teratogeni in gravidanza.

## Reazioni avverse

Reazioni allergiche come rinocongiuntivite e dermatiti da contatto (74).

## Posologia

Salvo diversa prescrizione, la dose giornaliera è di 50 g di cipolla allo stato fresco o 20 g di droga allo stato secco; la posologia delle preparazioni va calcolata di conseguenza (14).

## Bibliografia

1. Breu W., Dorsch W. *Allium cepa* L. (Onion): Chemistry, analysis and pharmacology. In: Wagner H., Farnsworth NR, eds. *Economic and medical plant research*, Vol. 6. London, Academic Presse, 1994:115-147.
2. Kapoor LD. *Handbook of Ayurvedic medicinal plants*, Boca Raton, FL, CRC Press, 1990.
3. *Materia medika Indonesia*, Jilid VI. Jakarta, Departement Kesehatan, Republik Indonesia, 1995.
4. Wagner H., Wiesenauer M. *Phytotherapie*. Stuttgart, Gustav Fisher, 1995.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, II, August 8, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical, Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Tutin TG et al., eds. *Flora Europea*, Vol. 5 Cambridge, Cambridge University Press, 1980.
7. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medical plants*. Paris, Lavoisier 1995.
8. Gassner G. *Mickrokopische Untersuchung pflanzlicher Lebensmittel*. Stuttgart, Gustav Fischer, 1973.
9. *African pharmacopoeia*, Vol. 1, 2<sup>nd</sup> ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
10. Wagner B., Bladt S., Zgainski EM. *Plant drug analysis*. Berlin, Spinger-Verlag, 1984.
11. Augusti KT Chromatographic identification of certain sfoxides of cysteine present in onion (*Allium cepa* Linn.) extract. *Current science*, 1976, 45:863-864.
12. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
13. *Deutsches Arzneibuch 1996*. Vol. 2. *Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apoteker Verlag, 1996.
14. *European pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
15. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
16. Bayer T *Neue schwefelhaltige Inhaltsstoffe aus Allium Cepa L. mit antiasthmatischer und antiallergischer Wirkung* [Thesis]. Germany, University of Munich, 1991.
17. Breu W. *Analytische und pharmakologische Untersuchungen von Allium Cepa L. un neue 5-Lpoxxygenase-Inhi aus Arzneipflanzen* [Thesis]. Germany, University of Munich, 1991.
18. Brodnitz MH, Pollock CL. Gas chromatographic analysis of distilled onion oil. *Food technology*, 1970, 24:78-80.
19. German Commission E Monograph, *Allii cepae bulbus*. *Bundesanziger*, 1986, 50:13 March.

20. Dorsch W., Wagner H. New antiasthmatic drugs from traditional medicine? *International archives of allergy and applied immunology*, 1991, 94:262-265.
21. Sharma KC, Shanmugasundram SSK, *Allium cepa* as an antiasthmatic. *RRL jammu newsletter*, 1979:8-10.
22. Sharma KK et al. Antihyperlycemic effect of onion: Effect of fastng blood sugar and induced hyperglycemia in man. *Idian journal of medical research*, 1977, 65:422-429.
23. Mathew PT, Augusti KT. Hypoglycemic effects of onion, *Allium cepa* Linn. on diabetes mellitus: a preliminary report. *Indian journal of phycolgy and pharmacology*, 1975, 19:213-217.
24. Dicry N., Pinkas M., Dubreuil L. Activé Antibactérienne d'espèces du genre *Allium*. *Pharmazie*, 1987, 42:687-688.
25. Arunachalam K. Antimicrobial activity of garlic, onion and honey. *Gepbios*, 1980, 7:46-47.
26. Elnima et al. The antimicrobial activity of garlic and onion extracts. *Pharmazie*, 1983, 38:747-748.
27. Sangmachachai K. *Effect of onion adn garlic extracts on the growth of certain bacteria* [Thesis]. Bangkok, Chiangmai University, 1978.
28. Abou IA et al. Antimicrobial activities of *Allium sativum*, *Allium cepa*, *Raphanus sativus*, *Capsicum frutescens*, *Eureca sativa*, *Allium kurrat* on bacteria. *Qualitas plantarum et materaliae vegetabiles*, 1972, 22:29-35.
29. Conner DE, Beuchat L.R. Effects of essential oils from plants on growth of food spoilage yeasts. *Journal of food science*, 1984, 49:429-434.
30. El-Ashwah ET et al. Hypoglycemic activity of different varieties of Egyptian onion (*Allium cepa*) in alloxan diabetic rats. *Journal of drug research (Egypt)*, 1981, 13:45:52.
31. Karawya MS et al. Dphenylamine, an antihyperglycemic agent from onion and tea. *Journal of natural products*, 1984, 47:775-780.
32. Mossa JS. A. study on the crude antidiabetic drugs used in Aurabian folk medicine. *International journal of crude drug research*, 1985, 23:137-145.
33. Augusti KT. Studies on the effects of a hypoglycemic principal from *Allium cepa* Linn. *Indian journal of medical research*, 1973, 61:1066-1071.
34. Jain RC, Vyas CR. Hypoglycaemic actions of onion on rabbits. *British medical journal*, 1974, 2:730.
35. Gupta RK, Gupta S. Partial purification of the hypoglycemic principle of onion. *IRCS medical science library compendium*, 1976, 4:410.
36. Srivastava KC. Effects of acqueous extracts of onion, garlic and ginger on platelet aggregation and metabolism af arachidonic acidin the blood vascular system: an *in vitro* study. *Prostaglandins and leukotrienes in medicine*. 1984, 13:227-235.
37. Srivastava KC. Effects of acqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibitit platelet aggregation and alter arachinoid acid metabolism. *Biomedica, biochimica act*, 1984, 43:S335-S336.
38. Chauhan LS et al. Effect of onion, garlic and clofibrate on coagulation and fibrinolytic activity of blood in cholesterol fed rabbits. *Indian medical journal*, 1982, 76:126-127.
39. Makheja AN, Vanderhoek JY, Bailey JM. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis by onion and garlic. *Lancet*, 1979, i:781.
40. Ariga T., Oshiba S Effects of the essential oil components of garlic cloves on rabbit platelet aggregation. *Igaku to seibutsugaku*, 1981, 102:169-174.
41. Vanderhoek JY, Makheja AN, Bailey JM. Inhibition of fatty acid oxygenases by onion and garlic oils. Evidence for the mechanism by which these oils inhibit platelet aggregation. *Biochemical pharmacology*, 1980, 29:3169-3173.

42. Weissemberger H. et al. Isolation and identification of the platelet aggregation inhibitor present in onion, *Allium cepa*. *FEBS letters*, 1972, 26:105-108.
43. Dorsch W et al. Antiasthmatic effects of onion extracts-detection of benzyl-and other osothiocyanates (mustard oil) as antiasthmatic compounds of plant origin. *European journal of pharmacology*, 1985, 107:17-24.
44. Dorsch W et al. Anti-asthmatic effects of onions, Alk(en)ylsulfinothioc acid al(en)ylesters inhibit histamine release, leukotriene and thromboxane biosynthesis *in vitro* and counteract PAF and allergen-induced bronchial spasm *in vivo*. *Biochemical pharmacology*, 1988, 37:4479-4486.
45. Kaczmarek F et al. Preparation of a diuretic fraction from dried onion scales. *Bulletin of the Institute of Roslin Lecznicych*, 1961, 7:157-166.
46. De A, Ribeiro R et al. Acute diuretic effects in conscious rats produced by some medical plants in the state of Sao Paulo, Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, 1988, 24:19-29.
47. Sharma KK, Chowdhury NK, Sharma AL. Studies on hypocholesterolaemic activity of onion. II. Effect on serum cholesterol in rabbits maintained on high cholesterol diet. *Indian journal of nutrition and diet*, 1975: 388-391.
48. Vatsala TM, Singh M. Effects of onion in induced arteriosclerosis in rabbits. 2. Reduction of lipid levels in the eye. *Current science*, 1982, 51:230-232.
49. Ahulwalia P, Mohindroo A. Effect of oral ingestion of different fraction of *Allium cepa* on the blood and erythrocyte membrane lipids and certain membrane-bound enzymes in rats. *Journal of nutrition science and vitaminology*, 1989, 35:155-161.
50. Sebastian KL et al. The hypolipidemic effect of onion (*Allium cepa* Linn.) in sucrose fed rabbits. *Italian journal of physiology and pharmacology*, 1979, 23:27-29.
51. Adamu I, Joseph PK, August KT. Hypolipidemic action of onion and garlic unsaturated oils in sucrose fed rats over a two-month period. *Experientia*, 1982, 38:899-901.
52. Bobboi A, Augusti KT, Joseph PK. Hypolipidemic effects of onion oil and garlic oil in ethanol-fed rats. *Indian journal of biochemistry and biophysics*, 1984, 21:211-213.
53. Vatsala TM, Singh M. Effects of onion in arteriosclerosis in rabbits. 4 Maintenance of normal activity of aortic enzymes. *Current science*, 1982, 51:276-278.
54. *Untersuchung von Contractubex auf antiphlogistische Wirkung* Munster, Merz, 1989 (internal research report).
55. Alcaraz MJ, Jimenez MJ. Flavonoids as antiinflammatory agents. *Fitoterapia*, 1988, 59:25-38.
56. Middleton E. The flavonoids. *Trends in pharmacological sciences (TIPS)*, 1984, 5:335-338.
57. Amellal M et al. Inhibition of mast cell histamine release by flavonoids and bioflavonoids. *Planta medica*, 1985:16-20.
58. Majewski S, Chadzynska M. Effects of heparin, allantoin and Cepae Extract on the proliferation of keloid fibroblasts and other cell *in vitro*. *Dermatologische Monatsschrift*, 1988, 174:106-129.
59. *Untersuchung der Contractubex auf anti-proliferative Wirkung von humanen Hautfibroblasten*. Munster, Merz, 1989 (internal research report).
60. Dorsch W. *Effect of onion extract and synthetic thiosulfonates on chemotaxis and proliferation of human fibroblasts*. Munster, Merz, 1989 (internal research report).
61. Avuso MJ, Saenz MT. Antimitotic activity of a protein fraction isolated from *viscum-cruiatum* on the root meristems of *Allium cepa* *Fitoterapia*, 1985, 56:308-311.
62. Doutremepuich C. et al. Action de l'oignon, *Allium cepa* L., sur l'hémostase primaire chez le volontaire sain avant et après absorption d'un repas riche en lipides, [Effects of onion, *Allium cepa* L. on primary haemostasis in healthy voluntary person before and after high fat meal absorption.] *Annales pharmaceutiques francaises*, 1985, 43:273-280.

63. Jain RC, Vyas CR. Onion and garlic in atherosclerotic heart disease, *Medikon*, 1977, 6:12-14.
64. Singhvi S et al. Effect of onion and garlic on blood lipids. *Rajastan medical journal*, 1984, 23:3-6.
65. Sainani GS et al. Effect of garlic and onion on important lipid and coagulation parameters in alimentary hyperlipidemia. *Journal of the Association of Physicians in India*, 1979, 27:57-64.
66. Sharma KK, Gupta S, Dwivedi KK. Effect of raw and boiled onion on the alterations of blood cholesterol, fibrinogen and fibrinolytic activity in man during alimentaryli-paemia, *Indian medical gazette*, 1977, 16:479-481.
67. Sharma KK, Sharma SP. Effect of onion and garlic on serum cholesterol on normal subjects, *Mediscope*, 1979, 22:134-136.
68. Sharma KK, Sharma SP. Effect of onion and garlic on serum cholesterol, fibrinogen and fibrinolytic activity in normal subjects. *Indian journal of pharmacology*, 1976, 8:231-233.
69. Jain RC, Vyas CR, Mahatma OP. Hypoglycaemic action of onion and garlic. *Lancet*, 1973, ii:1491.
70. Bhushan S et al. Effect of oral administration of raw onion on glucose tolerance test of diabetics: a comparison with tolbutamide. *Current medical practice*, 1984, 28:712-715.
71. Sharma KK et al. Antihyperglycemic effects of onion: Effect on fasting blood sugar and induced hyperglycemia in man. *Indian journal of medical research*, 1977, 65:422-429.
72. Dorsch W, Ring J. Suppression of immediate and late anti-IgE-induced skin reactions by topically applied alcohol/onion extract. *Allergy*, 1984, 39:43-49.
73. Rockwell P, Raw I. A mutagenic screening of various herbs, spices, and food additives. *Nutrition and cancer*, 1979, 1:10-15.
74. Valdivieso R et al. Bronchial asthma, rhinoconjunctivitis, and contact dermatitis-caused by onion, *journal of allergy and clinical immunology*, 1994, 94:928-930.

---

# Bulbus Allii Sativi

## Definizione

Bulbus Allii Sativi consiste nei bulbi freschi o essiccati di *Allium sativum* L. (Liliaceae) (1, 2).

## Sinonimi

*Porvium sativum* Rehb. (1-3).

## Alcuni nomi comuni

È più comunemente conosciuto come “aglio”. Ail, ail commun, ajo, akashneem, allium, alubosa elewe, ayo-ishi, ayu, banlasun, camphor of the poor, dai tóan, dasuan, dawang, dra thiam, foom, Gartenlauch, hom khaao, hom kía, hom thiam, hua thiam, kesumphin, kitunguu-sumu, Knoblauch, kra thiam, krathiam, krathiam cheen, krathiam khaao, l'ail, lahsun, lai, lashun, lasan, lasun, lasuna, Lauch, lai, layi, lehsun, lesun, lobha, majo, naharu, nectar of the gods, ninniku, pa-se-waa, poor man's treacle, rason, rasonam, rasun, rustic treacles, seer, skordo, sluôn, stinking rose, sudulunu, ta-suam, ta-suan, tafanuwa, tellagada, tellagaddalu, thiam, toi thum, tum, umbi bawang putih, vallaip- pundu, velluli, vellulli (1-13).

## Descrizione

Pianta erbacea perenne, bulbosa e a portamento eretto, alta 30-60 cm, dal forte odore se schiacciata. La parte ipogea consiste in un bulbo composto con numerose radici avventizie fibrose; in superficie, il bulbo dà origine a un certo numero di foglie erbacee, strette e carenate. La lamina fogliare è lineare, piatta, piena, larga 1,0-2,5 cm, lunga 30-60 cm, dall'apice acuto. Le guaine fogliari formano uno pseudostelo. Le infiorescenze sono ad ombrella; scapo liscio, pieno, rotondo, all'inizio avvolto, inguainato da una spatula membranosa lungamente rostrata, che si fende lateralmente e rimane attaccata all'ombrella. Le infiorescenze producono piccoli bulbilli; i fiori, in numero variabile, possono anche essere del tutto assenti. Raramente si schiudono e possono avvizzire ancora in boccio. Su peduncoli sottili, i fiori sono formati da un perianzio di 6 segmenti, misurano circa 4-6 mm di lunghezza; colore tendente al rosa; stami in numero di 6 e antere sporgenti; l'ovario è supero, trilobulare. Il frutto è una piccola capsula loculicida. La produzione di semi è rara, ammesso che si verifichi (8, 9).



## **Parte utilizzata: bulbi freschi o essiccati**

### **Aspetto**

Bulbus Allii Sativi è formato dai vari strati esterni di foglie guainanti, sottili e con funzione di protezione, che avvolgono una guaina interna. Quest'ultima racchiude le foglie con funzione di riserva, rigonfie, chiamate "spicchi". Di solito, il bulbo possiede una dozzina di foglie di rivestimento sterili, all'interno delle quali ci sono 6-8 spicchi contenenti le gemme, per un totale di 10-20 spicchi e 20-40 radici ben sviluppate, ma brevi e racchiuse nel bulbo. Gli spicchi sono di forma asimmetrica, ad eccezione di quelli in prossimità del centro (1).

### **Proprietà organolettiche**

Odore forte, caratteristico agliaceo (1, 6, 8); gusto pungente e acre, molto persistente (1, 6, 8).

### **Esame microscopico**

I bulbi mostrano una certa quantità di bulbilli concentrici, ciascuno dei quali misura 5-10 mm di diametro ed è formato da una squama esterna, un'epidermide che racchiude un mesofillo privo di clorofilla, da un tessuto basale e da uno strato di cellule epidermiche inferiori. Le squame secche sono formate da 2 o 3 strati di cellule rettangolari, le cui pareti distali formano un angolo notevolmente inclinato. Queste cellule contengono molti cristalli romboidali di ossalato di calcio. Le cellule dell'epidermide superiore, contigue allo strato della squama secca, consistono di un solo strato di cellule da rettangolari a cubiche, vicino al quale ci sono vari strati di cellule parenchimatiche di grandi dimensioni. Tra queste cellule si trovano vari fasci vascolari, ciascuno dei quali è formato da xilema e floema in disposizione alterna. L'epidermide inferiore è costituita da cellule cubiche, di dimensioni molto inferiori a quelle dell'epidermide superiore. All'interno dei diversi bulbilli, 2 o 3 dei quali sono disposti in modo concentrico, si riscontra la medesima organizzazione tissutale (1, 6).

### **Droga polverizzata**

Colore da camoscio chiaro a grigiastro o bianco porporino, odore e gusto caratteristici, agliacei ed aromatici. È contraddistinta dalla presenza di sclereidi dell'epidermide delle foglie di protezione, dall'epidermide sottile delle cellule di riserva, dai canali laticiferi, da cellule parenchimatiche rigonfie e con un contenuto granulare, da vasi sottili e lignificati, spiralati od anulati (1).

### **Areale di diffusione**

Bulbus Allii Sativi proviene probabilmente dall'Asia (1, 7), ma è coltivato per scopi commerciali in quasi tutto il mondo.

## **Tests di identificazione**

Per l'identificazione dei composti solforati organici vengono utilizzati l'esame macroscopico, l'esame microscopico e le analisi microchimiche (1); la cromatografia su strato sottile per determinare la presenza di alliina (14).

## **Tests di purezza**

### **Microbiologia**

Nei prodotti a base di *Bulbus Allii Sativi*, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microrganismi sono i seguenti (2, 15, 16). Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5$ /g o mL; funghi - non più di  $10^4$ /g o mL; enterobatteri e alcuni batteri Gram-negativi - non più di  $10^3$ /g o mL; *Escherichia coli* - 0/g o mL.

### **Ceneri totali**

Non più del 5,0% (2).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più dell'1,0% (4).

### **Materiali di estrazione solubili in acqua**

Almeno il 5% (4).

### **Materiali di estrazione solubili in alcool**

Almeno il 4% (4).

### **Umidità**

Non più del 7% (2).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Il limite massimo per i residui di aldrina e dieldrina in *Bulbus Allii Sativi* è normalmente di 0,05 mg/kg (2). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (15) e quelle sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (17).

### **Metalli pesanti**

Per il piombo e per il cadmio, il limite superiore da non superare è di 10 e 0,3 mg/kg nel prodotto finito (15).

### **Tracce di radioattività**

Per l'analisi di stronzio 90, iodio 131, cesio 134, cesio 137 e plutonio 239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (15).

### Altri tests di purezza

Tests chimici e tests per la determinazione delle sostanze organiche estranee secondo le norme nazionali.

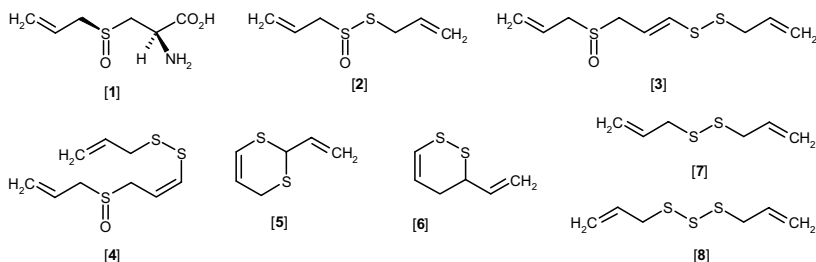
### Tests chimici

Determinazione qualitativa e quantitativa dei composti solforati (alliina, allicina, ecc.) mediante metodi di cromatografia liquida ad alta risoluzione (18, 22) o gascromatografia liquida-spettroscopia di massa (23).

### Principali costituenti chimici

I principali costituenti chimici di Bulbus Allii Sativi sono i composti solforati (7, 9, 24, 25). Si ritiene che i solfossidi della cisteina (p. es., l'alliina [1]) e i peptidi non volatili della  $\gamma$ -glutammilcisteina rappresentino più dell'82% dello zolfo complessivamente presente nell'aglio (25).

I tiosulfinati (p. es., allicina [2]), gli ajoeni (p. es., *E*-ajoene [3], *Z*-ajoene [4]), le vinilditiine (p. es., 2-vinil-(4*H*)-1,3-ditiina [5], 3-vinil-(4*H*)-1,2-ditiina [6]) e i solfuri (p. es., diallile disolfuro [7], diallile trisolfuro [8]) non sono tuttavia composti presenti in natura, ma vengono prodotti della degradazione di un solfossido della cisteina, l'alliina [1], che invece è naturalmente presente nell'aglio. Quando i bulbi d'aglio vengono schiacciati, affettati o sottoposti ad altri tipi di lavorazione, l'alliina viene liberata dai compartimenti che la contengono e interagisce con un enzima contenuto nei vacuoli adiacenti, l'alliinasi. L'allicina [2] si forma per idrolisi e per immediata condensazione di un intermedio reattivo (acido allilsulfenico). Si ritiene che un milligrammo di alliina equivalga a 0,45 mg di allicina (26). La stessa allicina è un prodotto instabile, che subisce altre reazioni formando altri derivati (p. es., i prodotti [3]-[8]), a seconda delle condizioni ambientali e di lavorazione (24-26). L'estrazione di spicchi d'aglio con etanolo a < 0°C fornisce alliina [1]; l'estrazione con etanolo ed acqua a 25°C fornisce invece allicina [2], ma non alliina; la distillazione in corrente di vapore (100°C) trasforma tutta l'alliina in solfuri di diallile [7], [8] (24, 25). Il profilo chimico dei composti solforati nei prodotti a base di Bulbus Allii Sativi dipende quindi dal processo di lavorazione: nel bulbo, per lo più alliina e allicina; nella polvere essiccata, per lo più alliina e allicina; nell'olio essenziale, quasi esclusivamente diallile solfuro, diallile disolfuro, diallile trisolfuro e diallile tetrasolfuro; nel macerato oleoso, principalmente 2-vinil-[4*H*]-1,3-ditiina, 3-vinil-[4*H*]-1,3-ditiina, *E*-ajoene e *Z*-ajoene (18-22, 24). Anche il tenore di alli-



na dipende dal procedimento di lavorazione: gli spicchi d'aglio interi (allo stato fresco) contengono lo 0,25-1,15% di alliina, mentre il materiale accuratamente essiccato a temperature moderate, contiene lo 0,7-1,7% di alliina (18-21).

I peptidi della gammaglutammilcisteina non sono attaccati dall'alliinasi. In caso di immagazzinamento prolungato o durante la germinazione, questi peptidi, sotto l'azione della  $\gamma$ -glutammitranspeptidasi, formano i tiosulfinati (25).

## **Forme farmaceutiche**

Bulbi freschi, polvere essiccata, olio essenziale, macerati oleosi, succo, estratti acquosi o alcoolici, estratti di aglio invecchiato (aglio tritato lasciato a macerare in soluzione idroalcolica (15-20%) per 20 mesi e quindi concentrato) e prodotti inodori a base di aglio (prodotti a base di aglio in cui l'alliinasi è stata inattivata mediante riscaldamento, o in cui è stata aggiunta clorofilla come deodorante; oppure preparazioni a base di aglio invecchiato caratterizzate da basse concentrazioni di composti solforati idrosolubili) (18, 24).

Il succo è la forma farmaceutica più instabile. L'alliina e l'allicina si decompongono rapidamente e, di conseguenza, questi prodotti devono essere prontamente usati (18).

I prodotti ricavati dalla droga essiccata vanno conservati in recipienti ben chiusi, al riparo dalla luce, dall'umidità e dalle temperature elevate.

## **Usi medicinali**

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Come adiuvante della dieta nel trattamento delle iperlipidemie e nella prevenzione delle alterazioni vascolari aterosclerotiche (dipendenti dall'età) (5, 27-31). La droga può essere utile nel trattamento dell'ipertensione lieve (11, 28).

### ***Usi descritti nelle Farmacopie e nei sistemi di medicina tradizionale***

Trattamento delle infezioni delle vie respiratorie e urinarie, della tigna e dei reumatismi (1, 4, 7, 9, 11). La parte aerea è stata usata come carminativo nel trattamento della dispepsia (32).

### ***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Come afrodisiaco, antipiretico, diuretico, emmenagogo, espettorante e sedativo, per il trattamento dell'asma e della bronchite e per stimolare la crescita dei capelli (6, 9, 13).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

Bulbus Allii Sativi possiede un'attività antibatterica e antimicotica ad ampio spettro (13). L'olio essenziale, l'estratto acquoso, l'estratto etanologico e il succo inibiscono *in vitro* la crescita di *Bacillus* sp., *Staphylococcus aureus*, *Shigella sonnei*,

*Erwinia carotovora*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Proteus* sp., *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* sp., *Cryptococcus* sp., *Rhodotorula rubra*, *Torulopsis* sp., *Trichosporon pullulans* e *Aspergillus niger* (33-40). L'attività antimicrobica dell'aglio è stata attribuita all'allicina, uno dei principi attivi della droga (41). L'allicina è tuttavia un composto relativamente instabile e molto reattivo (37, 42) e non può esercitare un'attività antibatterica *in vivo*. Anche l'ajoene e il diallile trisolfuro esercitano un'azione antibatterica ed antimicotica (43). L'aglio è stato usato nel trattamento delle infezioni da nematelminti (*Ascaris strongyloides*) e da anchilostomi (*Ancylostoma caninum* e *Necator americanus* (44, 45). Sembra che la sua azione antielmintica sia dovuta all'allicina, mentre il diallile disolfuro è risultato inefficace (46).

L'aglio fresco, il succo di aglio, gli estratti di aglio invecchiato e l'olio essenziale hanno abbassato i livelli plasmatici del colesterolo e dei lipidi plasmatici e hanno rallentato il metabolismo lipidico e l'aterogenesi sia *in vitro* che *in vivo* (18, 43, 47-64). Studi *in vitro* con epatociti primari di ratto isolati e con cellule umane HepG2 hanno mostrato che gli estratti di aglio solubili in acqua inibiscono in modo dose-dipendente la biosintesi del colesterolo (48-50). In vari modelli animali (ratto, coniglio, pollo, suino), è stato osservato che la somministrazione orale (nel mangime) o endogastrica di bulbi di aglio sminuzzati, di estratti acquoso, etanolic, con etere di petrolio o metanolic, di olio essenziale, di estratti di aglio invecchiato e di olio fisso esercita un'azione antiipercolesterolemizzante e antiiperlipidemizzante (51-64). La somministrazione orale di allicina ai ratti per un periodo di 2 mesi ha abbassato i livelli sierici ed epatici dei lipidi totali, dei fosfolipidi e dei trigliceridi, nonché il colesterolo totale (65). I lipidi plasmatici totali e il colesterolo sono stati ridotti nei ratti dalla somministrazione intraperitoneale di una miscela di diallile disolfuro e diallile trisolfuro (66). Il meccanismo dell'azione antiipercolesterolemizzante ed antiiperlipidemizzante dell'aglio sembra dipendere dall'inibizione dell'idrossimetilglutaril-CoA (HMG-CoA) riduttasi epatica e dal rimodellamento delle lipoproteine plasmatiche e delle membrane cellulari (67). A basse concentrazioni (< 0,5 mg/mL), estratti di aglio hanno inibito l'attività della HMG-CoA riduttasi epatica, ma a concentrazioni superiori (> 0,5 mg/mL) hanno inibito la produzione del colesterolo nelle ultime fasi del ciclo biosintetico (68). L'alliina è risultata inefficace, ma sia l'allicina che l'ajoene hanno inibito *in vitro* la HMG-CoA riduttasi (IC<sub>50</sub> = 7 e 9 mmol/L rispettivamente) (49). Tuttavia, sia l'allicina che l'ajoene vengono trasformati in allilmercaptano nel sangue. Poiché né l'allicina né l'ajoene vengono convertiti in allilmercaptano nel sangue e non possono raggiungere il fegato in modo da interferire nella biosintesi del colesterolo, questo meccanismo non può realizzarsi *in vivo*. Oltre all'allicina e all'ajoene, anche l'allilmercaptano (50 mmol/L) e il diallile disolfuro (5 mmol/L) aumentano *in vitro* l'inibizione della biosintesi del colesterolo indotta dal palmitato (50). Deve essere rilevato che probabilmente gli estratti acquosi dell'aglio non contengano alcuno di questi composti; potrebbero quindi essere coinvolti altri costituenti dell'aglio, come l'acido nicotinic e l'adenosina, che inibiscono anch'essi l'attività della HMG-CoA riduttasi e la biosintesi del colesterolo (69, 70).

L'azione antiipertensiva dell'aglio è stata dimostrata *in vivo*. La somministrazione orale o endogastrica di bulbi di aglio sminuzzati o di estratti alcoolico o acquoso della droga ha abbassato la pressione sanguigna nei cani, nelle cavie, nei conigli e nei ratti (52, 71-73). Sembra che la droga diminuisca le resistenze vascolari provocando direttamente il rilassamento della muscolatura liscia (74).

Apparentemente, la droga cambia le funzioni fisiche dei potenziali di membrana delle cellule della muscolatura liscia vascolare. Sia l'estratto acquoso di aglio che l'ajoene hanno provocato l'iperpolarizzazione delle membrane delle cellule delle strisce vascolari isolate. La frequente apertura dei canali del potassio provoca iperpolarizzazione, che a sua volta induce vasodilatazione perché si chiudono i canali del calcio (75, 76). Non sono stati individuati con certezza i composti responsabili dell'azione ipotensiva della droga. L'allicina non sembra essere coinvolta (43), mentre è stato ipotizzato che l'adenosina abbia un qualche ruolo nell'attività della droga. L'adenosina, oltre a provocare la dilatazione dei vasi sanguigni periferici in modo che la pressione sanguigna diminuisca, è anche coinvolta nella regolazione del flusso sanguigno nelle arterie coronarie; tuttavia, l'adenosina non è attiva quando somministrata per via orale. Bulbus Allii Sativi può aumentare la produzione di ossido nitrico, che è associato alla diminuzione della pressione sanguigna. Secondo alcuni studi *in vitro*, gli estratti acquosi o alcoolici di aglio o l'aglio in polvere attivano la ossido nitrico-sintasi (77) e questi risultati sono stati confermati da studi *in vivo* (78).

*In vivo*, gli estratti acquosi di aglio e l'olio di aglio hanno mostrato di alterare i livelli plasmatici di fibrinogeno, il tempo di coagulazione e l'attività fibrinolitica (43). L'attività fibrinolitica sierica è aumentata dopo la somministrazione di aglio essiccato o di estratti di aglio ad animali resi sperimentalmente arteriosclerotici (79, 80). L'adenosina, che è ritenuta il principio attivo, non ha avuto effetti sul sangue intero (43).

L'aglio ha inibito l'aggregazione piastrinica in studi *in vitro* e *in vivo*. Gli estratti acquoso, cloroformico o metanolico della droga hanno inibito *in vitro* l'aggregazione delle piastrine indotta dal collagene, dall'ADP, dall'acido arachidonico, dall'epinefrina e dalla trombina (81-87). La prolungata somministrazione (3 mesi per via endogastrica) di olio essenziale o di un estratto cloroformico di Bulbus Allii Sativi ha inibito l'aggregazione piastrinica nei conigli (88-90). I costituenti responsabili dell'inibizione dell'adesione e dell'aggregazione delle piastrine sono l'adenosina, l'alliina, l'allicina ed i prodotti di trasformazione dell'allicina e gli ajoeni, cui si aggiungono le vinilditiine e i dialchiloligosolfuri (4, 42, 91-93). Inoltre, il metile allile trisolfuro, un costituente minore dell'olio di aglio, ha inibito l'aggregazione piastrinica con un'efficacia almeno 10 volte superiore a quella dell'allicina (94). Uno dei meccanismi con cui i vari costituenti ed i loro metaboliti agiscono sull'aggregazione piastrinica sembra essere l'inibizione della cascata dell'acido arachidonico. Anche l'inibizione della fosfodiesterasi AMP-ciclica delle piastrine può avere un qualche ruolo (91).

L'ajoene, uno dei prodotti della trasformazione dell'allicina, ha inibito l'aggregazione piastrinica indotta dagli stimolatori delle piastrine ADP, acido arachidonico, ionoforo del calcio A23187, collagene, epinefrina, fattore di attivazione delle

piastrine e trombina (95, 96). L'ajoene ha inibito l'aggregazione piastrinica nelle vacche, nei cani, nelle cavie, nei cavalli, nelle scimmie, nei suini, nei conigli e nei ratti (95, 96). L'attività antiplastrinica dell'ajoene è potenziata dalla prostaciclina, dalla forskolina, dall'indometacina e dal dipiridamolo (95). Il meccanismo d'azione coinvolge l'inibizione del metabolismo dell'acido arachidonico ad opera delle cicloossigenasi e della lipossigenasi, con conseguente inibizione della formazione del trombossano A<sub>2</sub> e dell'acido 12-idrossieicosatetraenoico (95). Per spiegare l'attività antiplastrinica dell'ajoene, sono stati suggeriti due meccanismi. In prima ipotesi, l'ajoene potrebbe interagire con il complesso recettoriale agonista primario con l'esposizione dei recettori del fibrinogeno per mezzo di specifiche proteine-G coinvolte nel sistema di trasduzione dei segnali sulla membrana delle piastrine (92). Oppure, questo composto potrebbe interagire con una emoproteina coinvolta nell'attivazione delle piastrine, che modifica il legame tra la proteina e i suoi ligandi (96).

L'azione ipoglicemizzante di *Bulbus Allii Sativi* è stata dimostrata *in vivo*. La somministrazione orale degli estratti acquoso, etanólico, cloroformico o con etere di petrolio o dell'olio essenziale di aglio ha diminuito i livelli glicemici dei ratti e dei conigli (24, 97-104). Tuttavia, tre studi analoghi hanno fornito risultati negativi (105-107). In uno di questi, i bulbi di aglio somministrati oralmente (nel mangime) a topi normali o diabetici per esposizione alla streptozotocina hanno diminuito l'iperfagia e la polidipsia, ma non hanno avuto alcun effetto sull'iperglicemia o sull'ipoinsulinemia (107). L'allicina somministrata oralmente a ratti resi diabetici con allossana ha diminuito i livelli ematici del glucosio ed aumentato l'attività dell'insulina in maniera dose-dipendente (24). L'azione ipoglicemizzante dell'estratto di aglio sembra incrementare la produzione di insulina e l'allicina ha mostrato di proteggere l'insulina dall'inattivazione (108).

La somministrazione endogastrica di un estratto etanólico di *Bulbus Allii Sativi* ha ridotto alla dose di 100 mg/kg l'edema indotto dalla carragenina nella zampa del ratto. L'azione antiinfiammatoria della droga sembra correlata con la sua attività antiprostaglandinica (109, 110).

L'estratto acquoso o etanólico della droga ha esercitato un'azione antispasmodica contro le contrazioni indotte nell'intestino della cavia e nello stomaco del ratto dall'acetilcolina, dalla prostaglandina E<sub>2</sub> e dal bario (111). Il succo della droga ha provocato il rilassamento della muscolatura liscia dell'ileo di cavia, del cuore e del digiuno di coniglio, del colon e del fundus di ratto (112, 113). Inoltre, ha inibito le contrazioni indotte dalla norepinefrina, dall'acetilcolina e dall'istamina nell'aorta di cavia e di ratto e nella trachea di coniglio (112, 113).

### ***Farmacologia clinica***

L'efficacia di *Bulbus Allii Sativi* come carminativo è stata dimostrata nell'uomo. Uno studio clinico cui hanno partecipato 29 pazienti, che hanno ricevuto due compresse al giorno (~ 1000 mg/die) di una preparazione a base di aglio essiccato, ha dimostrato la superiorità dell'aglio rispetto al placebo nell'attenuare la sofferenza epigastrica e addominale, l'eruttazione, la flatulenza, le coliche e la nau-

sea (32). È stato quindi possibile concludere che l'aglio ha sedato lo stomaco e l'intestino, ha rilassato gli spasmi, ritardato la peristalsi ed eliminato i gas (32).

Una meta-analisi sull'effetto di *Bulbus Allii Sativi* sulla pressione sanguigna ha preso complessivamente in considerazione 11 studi controllati e randomizzati (pubblicati e non) (113, 114). In ciascuno di questi studi era stata usata polvere essiccata di aglio (in compresse) alla dose di 600-900 mg al giorno (pari a 1,8-2,7 g/die di aglio fresco). La durata media degli studi è stata di 12 settimane. Sono stati inclusi nell'analisi solo otto degli studi, relativi a 415 soggetti; i rimanenti tre studi sono stati esclusi a causa dei dati incompleti. Solo tre degli studi sono stati specificatamente condotti su soggetti ipertesi e molti degli altri erano metodologicamente lacunosi. Dei sette studi che avevano confrontato l'aglio con il placebo, tre hanno riscontrato una diminuzione della pressione sistolica e quattro una diminuzione della pressione diastolica (115). I risultati della meta-analisi hanno portato alla conclusione che l'aglio può essere di una qualche utilità clinica nei casi di ipertensione lieve, ma non esiste la chiara evidenza che permetta di raccomandare questa droga come terapia di routine per il trattamento dell'ipertensione (115).

Una meta-analisi sugli effetti di *Bulbus Allii Sativi* sui lipidi e sulle lipoproteine sieriche ha esaminato 25 studi randomizzati e controllati (pubblicati e non) (116), selezionandone per l'analisi 16 relativi a 952 pazienti. Quattordici di questi studi erano stati condotti con un disegno per gruppi paralleli, mentre gli altri due erano cross-over. Due studi erano aperti, altri due erano in cieco singolo e i rimanenti in doppio cieco. La dose complessiva giornaliera è stata di 600-900 mg di polvere essiccata di aglio o di 10 g di aglio grezzo oppure di 18 mg di olio di aglio o basata sulla somministrazione di estratti di aglio invecchiato (dose non dichiarata). La durata media del trattamento è stata di 12 settimane. Complessivamente, nei soggetti che hanno ricevuto la supplementazione di aglio (in polvere o meno) è stata riscontrata una riduzione del 12% (media) del colesterolo totale e una riduzione del 13% dei trigliceridi sierici (solo con la polvere). La meta-analisi degli studi descritti ha confermato l'azione ipolipidemizzante dell'aglio. Tuttavia, gli autori sono giunti alla conclusione che la qualità complessiva degli studi era insoddisfacente e che è necessario attendere i risultati positivi di studi meglio congegnati prima che l'aglio possa essere raccomandato come farmaco di routine per il trattamento delle iperlipidemie. Tuttavia, i dati attualmente disponibili sono a sostegno dell'ipotesi che l'uso terapeutico dell'aglio possa arrecare un qualche beneficio (116). Un'altra meta-analisi di studi controllati condotti sull'effetto dell'aglio sul colesterolo sierico totale ha portato a conclusioni simili (117). Una rassegna sistematica del potenziale ipolipidemizzante di una preparazione a base di polvere essiccata di aglio desumibile da otto studi relativi a 500 soggetti ha fornito risultati analoghi (118). In sette degli otto studi passati in rassegna, una dose giornaliera di 600-900 mg di polvere di aglio ha diminuito i livelli sierici del colesterolo e dei trigliceridi del 5-20%. La rassegna ha concluso che le preparazioni a base di aglio in polvere sono potenzialmente ipolipidemizzanti (118).

Dopo la somministrazione di estratti acquosi di aglio, di olio essenziale e di aglio in polvere, è stato riscontrato un aumento dell'attività fibrinolitica sierica in



pazienti affetti da aterosclerosi (119, 120). Gli studi clinici hanno dimostrato che l'aglio attiva la fibrinolisi endogena e che questo effetto è riscontrabile per varie ore dopo la somministrazione della droga e aumenta quando la droga viene assunta regolarmente per diversi mesi (43, 121). Le indagini condotte sull'effetto emoreologico acuto (flusso sanguigno) di 600-1200 mg di polvere essiccata di aglio hanno dimostrato che la droga ha diminuito la viscosità del plasma, l'attività dell'attivatore tissutale del plasminogeno e il livello dell'ematocrito (118).

Gli effetti della droga sull'emoreologia dei vasi congiuntivali sono stati l'oggetto di una sperimentazione cross-over, in doppio cieco, randomizzata e contro placebo. L'aglio in polvere (900 mg) ha aumentato significativamente il diametro medio delle arteriole (4,2%) e delle venule (del 5,9%) rispetto ai controlli (112). In un altro studio in doppio cieco, contro placebo, è stata somministrata a pazienti con occlusione di II grado delle arterie periferiche una dose giornaliera di 800 mg di polvere di aglio per 4 settimane (123, 124). Sono stati riscontrati nel gruppo dei trattati con la droga un incremento del flusso eritrocitico capillare e una diminuzione della viscosità e dei livelli di fibrinogeno plasmatici (123, 124). La determinazione *ex vivo* dell'aggregazione piastrinica dopo l'ingestione di aglio e di preparazioni a base d'aglio da parte di soggetti umani è penalizzata da difficoltà metodologiche che possono spiegare i risultati negativi di alcuni studi (24). In uno studio, l'adesione e l'aggregazione delle piastrine sono diminuite significativamente dopo che pazienti ipercolesterolemici erano stati trattati per 3 mesi con un macerato oleoso di aglio (125). In uno studio attivo della durata di 3 anni, 432 pazienti con precedenti di infarto miocardico sono stati trattati con un estratto etereo di olio di aglio (0,1 mg/kg/die, pari a 2 g di aglio fresco al giorno) o con il placebo (126). Una minore incidenza del 35% di ulteriori attacchi cardiaci e un numero di decessi inferiore del 45% sono stati registrati nel gruppo dei trattati con l'aglio rispetto al gruppo di controllo. Anche la concentrazione di lipidi nel siero dei pazienti trattati è diminuita (126).

Gli effetti acuti e cronici dell'aglio sulla fibrinolisi e sull'aggregazione delle piastrine sono stati indagati in uno studio randomizzato, in doppio cieco, cross-over condotto su 12 soggetti sani (30). Una dose giornaliera di 900 mg di polvere di aglio per 14 giorni ha significativamente aumentato l'attività dell'attivatore tissutale del plasminogeno rispetto al placebo (30). Inoltre, l'aggregazione piastrinica indotta dall'adenosina difosfato e dal collagene è risultata significativamente inibita 2 e 4 ore dopo l'ingestione dell'aglio ed è rimasta bassa per 7-14 giorni dopo il trattamento (30). In un altro studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo, sono stati indagati gli effetti dell'aglio sull'aggregazione piastrinica in 60 soggetti che presentavano un elevato rischio di attacco ischemico giovanile (29). L'assunzione giornaliera di 800 mg di aglio in polvere per 4 settimane ha significativamente diminuito la percentuale di aggregati piastrinici circolanti e l'aggregazione piastrinica spontanea rispetto al gruppo placebo (29).

La somministrazione orale di polvere di aglio (800 mg/die) a 120 pazienti per 4 settimane ha diminuito dell'11,6%, in uno studio in doppio cieco contro placebo, i livelli ematici medi del glucosio (30). In un altro studio non è stata trovata questa

attività dopo il trattamento per un mese con 700 mg/die di un preparato di aglio secco in spray di pazienti con diabete non insulina-dipendente (127).

## **Controindicazioni**

Bulbus Allii Sativi è controindicato in caso di riconosciuta allergia alla droga. Il grado di sicurezza di Bulbus Allii Sativi è testimoniato dall'uso che ne viene fatto in tutto il mondo come alimento.

## **Avvertenze**

Il consumo di grosse quantità d'aglio può aumentare il rischio di emorragie post-operatorie (128, 129).

## **Precauzioni**

### ***Interazioni con i farmaci***

I pazienti che sono in terapia con warfarin devono venire avvertiti che gli integratori a base di aglio possono aumentare i tempi di emorragia. È stato riportato che i tempi di coagulazione del sangue raddoppiano nei pazienti che assumono warfarin assieme a integratori a base di aglio (130).

### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

Bulbus Allii Sativi non è mutageno *in vitro* (microsome reversion assay in *Salmonella* e *Escherichia coli*) (131, 132).

### ***Gravidanza: effetti non teratogeni***

Non esistono obiezioni all'uso di Bulbus Allii Sativi in gravidanza e durante l'allattamento.

### ***Allattamento***

Non sono stati studiati l'escrezione dei componenti di Bulbus Allii Sativi nel latte materno e i loro effetti sul neonato.

### ***Altre precauzioni***

Non sono disponibili informazioni che permettano di stabilire precauzioni di carattere generale o precauzioni più specifiche concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio, gli effetti non teratogenici durante la gravidanza, l'allattamento o l'uso pediatrico.

## **Reazioni avverse**

Bulbus Allii Sativi può occasionalmente provocare reazioni allergiche, quali dermatite da contatto e attacchi di asma in seguito all'inalazione della droga in polvere (133). I soggetti sensibili all'aglio possono anche reagire alla cipolla o al tulipano (133). L'ingestione di bulbi di aglio freschi, di olio o di estratti a stomaco vuoto può talvolta provocare piroisi, nausea, vomito e diarrea. L'odore

dell'aglio può essere percepibile nell'alito e sulla cute (7). È stato segnalato un caso di ematoma epidurale spinale spontaneo, dovuto all'ingestione di una quantità eccessiva di spicchi d'aglio freschi (134).

## **Posologia**

Salvo diversa prescrizione, la dose giornaliera media è la seguente (7): aglio fresco, 2-5 g; polvere essiccata, 0,4-1,2 g; olio, 2-5 mg; estratto, 300-1000 mg (come prodotto solido). Le quantità di altre preparazioni dovrebbero corrispondere a 4-12 mg di alliina o a circa 2-5 mg di allicina.

Per prevenire la comparsa di disturbi gastrointestinali, viene consigliato di ingere qualche cibo assieme a *Bulbus Allii Sativi*.

## **Bibliografia**

1. *African pharmacopoeia*, Vol. 1, 1<sup>a</sup> ed Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
2. *European pharmacopoeia*, 3<sup>a</sup> ed. Strasbourg, Concil of Europe, 1997.
3. Iwu MM. *Handbook of African medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993:111-113.
4. *Materia medika Indonesia*, Jilid VI. Jakarta, Departement Kesehatan, Republik Indonesia, 1995.
5. *British herbal pharmacopoeia*, Vol. 1 London, British Herbal Medicine Association. 1990.
6. *The Indian pharmaceutical codex. Vol. 1 Indigenous drugs*. New Delhi, Council of Scientific & Industrial Research, 1953:8-10.
7. Bradley PR, ed. *British herbal compendium*, Vol. 1 Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992.
8. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakiston, 1950:182-183.
9. Farnsworth NR, Bunyapraphatsara N, eds. *Thai medical plants*. Bangkok, Prachachon, 1992:210-287.
10. Kapoor LD. *Handbook of Ayurvedic medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1990:26.
11. Hsu HY. *Oriental Materia medica, a concise guide*. Long Beach, CA, Oriental Healing Arts Institute, 1986: 735-736.
12. Olin BR, ed Garlic. In: *The Lawrence review of natural products*. St. Louis, MO, Facts and Comparisons, 1994:1-4.
13. *Medicinal plants in Viet Nam*. Manila, World Health Organization, 1990 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 3).
14. Wagner H, Blatt S, Zgainski EM. *Plant drug analysis*. Berlin, Spiger-Verlag, 1984:253-257.
15. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
16. *Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
17. *Guidelines for predicting dietary entake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
18. Lawson LD et al. HPLC analysis of allacin and other thiosulfinates in garlic clove homogenates. *Planta medica*, 1991, 57:263-270.
19. Iberl B et al. Quantitative determination of allacin and alliin from garlic by HPLC. *Planta medica*, 1990, 56:320-326.
20. Ziegler SJ, Sticher O HPLC of A.alk(en)yl-L-cysteine derivatives in garlic including

- quantitative determination of(+)-S-allyl-L-cysteine sulfoxide (alliin). *Planta medica*, 1989, 55:372-378.
21. Mochizuki E et al. Liquid chromatographic determination of alliin in garlic and garlic products. *Journal of chromatography*, 1988, 455:271-277.
  22. Freeman F, Kodera Y. Garlic chemistry: Stability of S-(2-propenyl)-2-propene-1-sulfinothioate (allicin) in blood, solvents and simulated physiological fluids. *Journal of agriculture and food chemistry*, 1995, 43:2332-2338.
  23. Weinberg DS et al. Identification and quantification of organosulfur compliance markers in a garlic extract. *Journal of agriculture and food chemistry*, 1993, 41:37-41.
  24. Reuter HD, Sendl A. *Allium sativum* and *Allium ursinum*: Chemistry, pharmacology, and medicinal applications. In: Wagner H, Farnsworth NR, eds. *Economic and medicinal plants research*, Vol. 6 London, Academic Press, 1994:55-113.
  25. Sendl A. *Allium sativum* and *Allium ursinum*, Part. 1. Chemistry, analysis, history, botany. *Phitomedicine*, 1995, 4:323-339.
  26. Block E. The chemistry of garlic and onions. *Scientific American*, 1985, 252:94-99.
  27. German Commission E Monograph, *Allii sativi bulbosus*. *Bundesanzeiger*, 1988, 122:6 June.
  28. Auer W, Eiber A, Hertkorn E. Hypertension and hyperlipidemia: garlic helps in mild cases. *British journal of clinical practice*, 1990, 44:3-6.
  29. Kiesewetter H et al. Effect of garlic on platelet aggregation in patients with increased risk of juvenile ischaemic attack. *European journal of clinical pharmacology*, 1993, 45:333-336.
  30. Kiesewetter H et al. Effect of garlic on thrombocyte aggregation, microcirculation, and other risk factors. *International journal of clinical pharmacology, therapy and toxicology*, 1991, 29:151-155.
  31. Legnani C et al. Effects of dried garlic preparation on fibrinolysis and platelet aggregation in healthy subjects. *Arzneimittel-Forschung*, 1993, 43:119-121.
  32. Damrau F, Ferguson EA. The modus operandi of carminatives. *Review of gastroenterology*, 1949, 16:411-419.
  33. Fitzpatrick FK. Plant substances active against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics and chemotherapy*, 1954, 4:528-529.
  34. Sharma VD et al. Antibacterial property of *Allium sativum*. *In vivo* and *in vitro* studies. *Indian journal of experimental biology*, 1980, 15:466-469.
  35. Arunachalam K. Antimicrobial activity of garlic, onion and honey. *Geobios*, 1980, 71:46-47.
  36. Moore GS, Atkins RD. The antifungistatic effects of an aqueous garlic extract on medically important yeast-like fungi. *Mycrologia*, 1977, 69:341-345.
  37. Caporaso N, Smith SM, Eng RHK. Antifungal activity in human urine and serum after ingestion of garlic (*Allium sativum*). *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1983, 5:700-702.
  38. Abbruzzese MR, Delaha EC, Garagusi VF. Absence of antimycobacterial synergism between garlic extract and antituberculosis drugs. *Diagnosis and microbiology of infectious diseases*, 1987, 8:79-85.
  39. Chayasothei T, Rueaksopaa V. Antibacterial activity of some medicinal plants. *Unsergraduate special project report*, 1975, 75:1-109.
  40. Sangmahachai K. *Effect of onion and garlic extracts on the growth of certain bacteria* [Thesis]. Thailand, University of Bangkok, 1978:1-88.
  41. Farbman et al. Antibacterial activity of garlic and onions: a historical perspective. *Pediatrics infectious disease journal*, 1993, 12:613-614.
  42. Lawson LD, Hughers BG. Inhibition of whole blood platelet-aggregation by compounds in garlic clove extracts and commercial garlic products. *Thrombosis research*, 1992, 65:141-156.

43. Koch HP, Lawson LD, eds. *Garlic, the science and therapeutic application of Allium sativum 1. and related species*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996.
44. Kempski HW. Zur kausalen Therapie chronischer Helminthen-Bronchitis. *Medizinische Klinik*, 1967, 62:259-260.
45. Soh CT. The effects of natural food-preservative substances on the development and survival of intestinal helminth eggs and larvae. II. Action on *Ancylostoma duodenale* and larvae. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1960, 9:8-10.
46. Araki M. et al. Anthelmintics. *Yakugaku zasshi*, 1952, 72:979-982.
47. Mader FH. Treatment of hyperlipidemia with garlic-powder tables. Evidence from the German Association of General Practitioner's multicentric placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittel-Forschung*, 1990, 40:1111-1116.
48. Gebhardt R. Multiple inhibitory effects of garlic extracts on cholesterol biosynthesis in hepatocytes. *Lipids*, 1993, 28:613-619.
49. Gebhardt R, Beck H, Wagner KG. Inhibition of cholesterol biosynthesis by allicin and ajoene in rat hepatocytes and HepG2 cells. *Biochimica biophysica acta*, 1994, 1213:57-62.
50. Gebhardt R. Amplification of palmitate-induced inhibition of cholesterol biosynthesis in cultured rat hepatocytes by garlic-derived organosulfur compounds. *Phytomedicine*, 1995, 2:29-34.
51. Yeh YY, Yeh SM. Garlic reduces plasma lipids by inhibiting hepatic cholesterol and triacylglycerol synthesis. *Lipids*, 1994, 29:189-198.
52. Petkov V. Pharmacological and clinical studies of garlic. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1966, 106:1861-1867.
53. Jain RC. Onion and garlic in experimental cholesterol induced atherosclerosis. *Indian journal of medical research*, 1976, 64:1509-1515.
54. Qureshi AA et al. Inhibition of cholesterol and fatty acid biosynthesis in liver enzymes and chicken hepatocytes by polar fractions of garlic. *Lipids*, 1983, 18:343-348.
55. Thiersh H. The effect of garlic on experimental cholesterol arteriosclerosis of rabbits. *Zeitschrift fur die gesamte experimentelle Medizin*, 1936, 99:473-477.
56. Zacharias NT et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of garlic in sucrose fed rabbits. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 1980, 24: 151-154.
57. Gupta PP, Khetrpal P, Ghai CL. Effect of garlic on serum cholesterol and electrocardiogram of rabbit consuming normal diet. *Indian journal of medical science*, 1987, 41:6-11.
58. Mand JK et al. Role of garlic (*Allium sativum*) in the reversal of atherosclerosis in rabbits. In: *Proceedings of the Third Congress of the Federation of Asian and Oceanian Biochemists*, Bangkok, 1983:79.
59. Sodimu O, Joseph PK, Augusti KT. Certain biochemical effects of garlic oil on rats maintained on high fat-high cholesterol diet. *Experientia*, 1984, 40:78-79.
60. Kamanna VS, Chandrasekhara N. Effect of garlic (*Allium sativum* Linn.) on serum lipoproteins and lipoprotein cholesterol levels in albino rats rendered hypercholesteremic by feeding cholesterol. *Lipids*, 1982, 17:483-488.
61. Kamanna VS, Chandrasekhara N. Hypocholesterolic activity of different fractions of garlic. *Indian journal of medical research*, 1984, 79:580-583.
62. Chi MS. Effects of garlic products on lipid metabolism in cholesterol-fed rats. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 1982, 171:174-178.
63. Qureshi AA et al. Influence of minor plant constituents on porcine hepatic lipid metabolism. *Atherosclerosis*, 1987, 64:687-688.
64. Lata S et al. Beneficial effects of *Allium sativum*, *Allium cepa*, and *Commiphora mukul* on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis: a comparative evaluation. *Journal of postgraduate medicine*, 1991, 37:132-135.
65. Agusti KT, Mathew PT. Lipid lowering effect of allicin (diallyl disulfide-oxide) on long-term feeding to normal rat. *Experientia*, 1974, 30:468-470.

66. Pushpendran CK et al. Cholesterol-lowering effect of allicin in suckling rats, *Indian journal of experimental biology*, 1980, 18:858-861.
67. Crosche T, Platt D. Garlic. *British medical journal*, 1991, 303, 785.
68. Beck H, Wagnerk Inhibition of cholesterol biosynthesis by allicin and ajoene in rat hepatocytes and Hep62 cells. *Biochimica biophysica acta*, 1994, 1213:57-62.
69. Platt D, Brosche T, Jacob BG. Cholesterin-senkende Wirkung von Knoblauch? *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1992, 117:962-963.
70. Grunwald J. Knoblauch: Cholesterinsenkende Wirkung doppelblind nachgewiesen, *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1992, 132:1356.
71. Ogawa H et al. Effect of garlic powder on lipid metabolism in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Nippon eiyo, shokuryo gakkaiishi*, 1993, 46:417-423.
72. Sanfilippo G, Ottaviano G. Pharmacological investigations on *Allium sativum*. I. General action. II. Action on the arterial pressure and the respiration. *Bollettino Società Italiana Biologia Sperimentale*, 1944, 19:156-158.
73. Foushee DB, Ruffin J, Banerjee U. Garlic as a natural agent for the treatment of hypertension: A preliminary report. *Cytobios*, 1982:145-152.
74. Ozturk Y et al. Endothelium-dependent and independent effects of garlic on rat aorta. *Journal of ethnopharmacology*, 1994, 44:109-116.
75. Siegel G et al. Potassium channel activation, hyperpolarization, and vascular relaxation. *Zeitung fur Kardiologie*, 1991, 80:9-24.
76. Siegel G et al. Potassium channel activation in vascular smooth muscle. I: Frank GB, ed. *Excitation-contract coupling in skeletal, cardiac, and smooth muscle*. New York, Plenum Press, 1992:53-72.
77. Das I, Khan NS, Sooranna SR. Nitric oxide synthetase activation is a unique mechanism of garlic action. *Biochemical Society Transactions*, 1995, 23:S136.
78. Das I, Khan NS, Sooranna SR. Potent activation of nitric oxide synthetase by garlic: a basis for its therapeutic applications. *Current medical research opinion*, 1995, 13:257-263.
79. Bordia A et al. Effect of essential oil onion and garlic on experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*, 1977, 26:379-386.
80. Bordia A, Verma SK. Effects of garlic on regression of experimental atherosclerosis in rabbits. *Artery*, 1980, 7:428-437.
81. Mohammad SF et al. Isolation, characterization, identification and synthesis of an inhibitor of platelet function from *Allium savitum*. *Federation proceedings*, 1980, 39:543A.
82. Castro RA et al. Effects of garlic extract and three pure components from it on human platelet aggregation, arachidonate metabolism, release reaction and platelet ultrastructure. *Thrombosis research*, 1983, 32:155-169.
83. Srivastava KC. Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibit platelet aggregation and alter arachidonic acid metabolism. *Biomedica biochimica acta*, 1984, 43:S335-S346.
84. Makheja AN, Bailey JM. Antiplatelet constituents of garlic and onion. *Agents and actions*, 1990, 29:360-363.
85. Srivastava KC. Effects of aqueous extracts of onion, garlic and ginger on platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in the blood vascular system: *in vitro* study. *Prostaglandins and leukotrienes in medicine*, 1984, 13:227-235.
86. Srivastava KC, Justesen U. Isolation and effects of some garlic components on platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in human blood platelets. *Weiner Klinische Wochenschrift*, 1989, 101:293-299.
87. Sendl A et al. Comparative pharmacological investigations of *Allium ursinum* and *Allium savitum*. *Planta Medica*, 1992, 58:1-7.
88. Chauhan LS et al. Effect of onion, garlic and clofibrate on coagulation and fibrinolytic activity of blood in cholesterol fed rabbits. *Indian medical journal*, 1982, 76:126-127.

89. Makheja AN, Vanderhoek JY, Bailey JM. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis by onion and garlic. *Lancet*, 1979, i:781.
90. Ariga T, Oshiba S. Effects of the essential oil components of garlic cloves on rabbits platelet aggregation. *Igaku to seibutsugaku*, 1981, 102:169-174.
91. Agarwal KC. Therapeutic actions of garlic constituents. *Medical research reviews*, 1996, 16:111-124.
92. Jain MK, Apitz-Castro R. Garlic: A product of spilled ambrosia. *Current science*, 1993, 65:148-156.
93. Mohammad SM, Woodward SC. Characterization of a potent inhibitor of platelet aggregation and release reaction isolated from *Allium sativum*.(garlic). *Thrombosis research*, 1986, 44:793-806.
94. Ariga T, Oshiba S, Tamada T. Platelet aggregation inhibitor in garlic. *Lancet*, 1981, i:150-151.
95. Srivastava KC, Tyagi OD. Effects of a garlic-derived principal (ajoene) on aggregation and arachidonic acid metabolism in human platelets. *Prostaglandins, leukotrienes, and assential fatty acid*, 1993, 49:587-595.
96. Jamaluddin MP, Krishnan LK, Thomas A. Ajoene inhibition of platelet aggregation: possible mediation by a hemoprotein. *Biochemical and biophysical research communications*, 1988, 153:479-486.
97. Jain RC, Konar DB. Blood sugar lowering activity of garlic (*Allium sativum* Linn.). *Medikon*, 1977, 6:12-18.
98. Jain RC, Vyas CR, Mahatma OP. Hypoglycaemic action of onion and garlic. *Lancet*, 1973, ii:1491.
99. Jain RC, Vyas CR. Garlic in alloxan-induced diabetic rabbits. *American journal of clinical nutrition*, 1975, 28:684-685.
100. Osman SA. Chemical and biological studies of onion and garlic in an attempt to isolate a hypoglycemic eztract. In: Proceedings of the fourth Asion Syposium of Medicinal Plants and Spices. Bangkok, 1980;117.
101. Zacharias NT et al.. Hypoglycemic and hipolipidemic effects of garlic in soucrose fed rats. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 1980, 24:151-154.
102. Srivastana VK, Afao Z. Garlic extract inhibit accumulation of polyols and hydration in diabetic rat lens. *Current science*, 1989, 58:376-377.
103. Fava D et al. Effects of garlic oil on streptozotocin-diabetic rats maintained on normal and high fat diets. *Indian journal of biochemistry and biophysics*, 1986, 23:24-27.
104. Venmadhi S, Devaki T. Studies on some liver anzymes in rats ingesting ethanol and trated with garlic oil. *Medical science research*, 1992, 20:729-731.
105. Kumar CA et al. *Allium sativum*: effect of three weeks feeding in rats. *Indian journal of pharmacology*, 1981, 13:91.
106. Chi MS, Kho ET, Stewart TJ. Effects of garlic on lipid metabolism in rats fed cholesterol or lard. *Journal of nutration*, 1982, 112:241-248.
107. Swanston-Flatt SK et al. Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia*, 1990, 33:462-464.
108. Mathew PT, Augusti KT. Studies on the effects of allicin (diallyl disulfide-oxide) on alloxan diabetes. Part I. Hypoglycemic action and enhancement of serum insulin effect and glycogen synthesis. *Indian journal of biochemistry and biophysics*, 1973, 10:209-221.
109. Mascolo N et al. Biological screening of italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytoterapy research*, 1987, 1:28-31.
110. Wagner H, Wierer M, Fessler B. Effects of garlic constituents on arachidonate metabolism. *Planta medica*, 1987, 53:305-306.
111. Gaffen JD, Tavares IA, Bennett A. The effect of garlic extracts on contractions of rat gastric fundus and human platelet aggregation. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1984, 36:272-274.

112. Aqel MB, Gharaibah MN, Salhab AS. Direct relaxant effects of garlic juice on smooth and cardiac muscles. *Journal of ethnopharmacology*, 1991, 33:13-19.
113. Rachid A, Hussain M, Khan HH. Bioassay for prostaglandin-like activity of garlic extract using isolated rat fundus strip and rat colon preparation. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 1986, 36:138-141.
114. Neil HA, Silagy CA. Garlic: its cardioprotectan properties. *Current opinions in lipidology*, 1994, 5:6-10.
115. Silagy CA, Neil A. A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. *Journal of hypertension*, 1994, 12:463-468.
116. Silagy CA, Neil A. Garlic is a lipid lowering agent: a meta-analysis. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 1994, 28:39-45.
117. Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL. Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 1993, 119:599-605.
118. Brosche T, Platt D. Garlic as a phytogetic lipid lowering drug: a review of clinical trials with standardized garlic powder preparation. *Fortschritte der Medizin*, 1990, 108:703-706.
119. Harenberg J, Giese C, Zimmermann R. Effects of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation, and serum cholesterol levels in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 1988, 74:247-249.
120. Bordia A et al. Effect of essential oil of garlic on serum fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1977, 26:379-386.
121. Chutani SK, Bordia A. The effect of fried versus raw garlic on fibrinolytic activity in man. *Atherosclerosis*, 1981, 38:417-421.
122. Wolf S, Reim M. Effect of garlic on conjunctival vessels: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *British journal of clinical practice*, 1990, 44:36-39.
123. Kiesewetter H, Jung F. Beeinflusst Knoblauch die Atherosklerose. *Medizinische Welt*, 1991, 42:21-23.
124. Jung H, Kiesewetter H. Einfluss einer Fettbelastung auf Plasmalipide und kapillare Hautdurchblutung unter Knoblauch. *Medizinische Welt*, 1991, 42:14-17.
125. Bordia A. Klinische Untersuchung zur Wirksamkeit von Knoblauch. *Apotheken-Magazin*, 1986, 6:128-131.
126. Bordia A. Knoblauch und koronare Herzkrankheit: Wirkungen einer dreijährigen Behandlung mit Knoblauchextrakt auf die Reinfarkt- und Mortalitätsrate. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1989, 129:16-17.
127. Sitprija S et al. Garlic and diabetes mellitus phase II clinical trial. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 1987, 70:223-227.
128. Brunham BE. Garlic as a possible risk for postoperative bleeding. *Plastic and reconstructive surgery*, 1995, 95:213.
129. Petry JJ. Garlic and postoperative bleeding. *Plastic and reconstructive surgery*, 1995, 96:483-484.
130. Sunter WH. Warfain and garlic. *Pharmaceutical journal*, 1991, 246:722.
131. Schimmer O et al. An evaluation of 55 commercial plant extracts in the Ames mutagenicity test. *Pharmazie*, 1994, 49:448-451.
132. Zhang YS, Chen XR, Yu YN. Antimutagenic effect of garlic (*Allium sativum*) on 4NQO-induced mutagenesis in *Escherichia coli* WP2. *Mutation research*, 1989, 227:215-219.
133. Siergs CP. *Allium sativum*. In: De Smet PA et al., eds. *Adverse effects of herbal drugs*, Vol. 1. Berlin, Springer-Verlag, 1992:73-76.
134. Rose KD et al. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: A case report. *Neurosurgery*, 1990, 26:880-882.



---

# Aloe

## Definizione

La droga consiste nel succo essiccato ottenuto dalle foglie di *Aloe vera* (L.) Burm. f. o *A. ferox* Mill. e degli ibridi di quest'ultima con *A. africana* Mill. e *A. spicata* Baker (Liliaceae) (1-6).

## Sinonimi

### ***Aloe vera* (L.) Burm. f.**

*Aloe barbadensis* Mill., *Aloe chinensis* Bak., *A. elongata* Murray, *A. indica* Royle, *A. officinalis* Forsk., *A. perfoliata* L., *A. rubescens* DC, *A. vera* L. var. *littoralis* König ex Bak, *A. vera* L. var. *chinensis* Berger, *A. vulgaris* Lam. (7).

Nella maggior parte dei formulari e dei trattati, *Aloe barbadensis* Mill. è considerato il nome corretto della specie e *Aloe vera* è considerata un sinonimo. Tuttavia, secondo le International rules of Botanical Nomenclature, *Aloe vera* (L.) Burm. è il nome legittimo per questa specie (8-10). Il genere *Aloe* è stato anche tassonomicamente incluso in una famiglia denominata Aloeeaceae.

### ***Aloe ferox* Mill.**

*Aloe horrida* Haw., *A. perfoliata* Thunberg., *A. pseudoferox* Salm. Dyck, *A. socotrina* Masson., *A. supralaevis* Haw., *Pachydendros ferox* Humb. & Bonpl., *P. supralaeve* Haw. (7).

## Alcuni nomi comuni

*Aloe capensis*, *aloe curacao*, *aloe vera*, *aloes*, *aloès*, *aloès du Cape*, *aloès féroce*, *aloes vrai*, *aloès vulgaire*, *alovis*, *Barbadoes aloe*, *Barbadoes aloes*, *Barbados aloe*, *Bergaalwyn*, *Bitteraalwyn*, *Cape aloe*, *chirukattali*, *Curacao aloe*, *Curacao a1oes*, *Curacao alos*, *Echte Aloe*, *ghai kunwar*, *ghai kunwar*, *gheekuar*, *ghikanvar*, *ghikuar*, *ghikumar*, *ghikumari*, *ghikwar*, *ghiu kumari*, *ghrita kumari*, *ghritakumari*, *grahakanya*, *gwar-patha*, *haang takhe*, *hlaba*, *Indian aloe*, *jadam*, *korphad*, *kumari*, *kumaro*, *kunwar pata*, *kunwar*, *lalo*, *laluwe*, *lo-hoei*, *lo-hoi*, *lou-houey*, *lu wei*, *luchuy*, *manjikattali*, *Mediterranean aloe*, *murr sbarr*, *musabar*, *rokai*, *sabbara*, *saber*, *sábila*, *sabilla*, *sabr*, *saibr*, *savila*, *savilla*, *semper vivum*, *shubiri*, *sibr*, *siang-tan*, *star cactus*, *tuna*, *umhlaba*, *waan haang charakhe*, *wan-hangchorakhe*, *yaa dam*, *yadam*, *zábila*, *zambila* (1, 7, 11).

## Descrizione

### ***Aloe vera* (L.) Burm. f.**

Pianta erbacea perenne, succulenta e pressoché sessile, con foglie lunghe 30-50 cm e larghe 10 cm alla base, di colore verde pisello (con chiazze bianche nelle piante giovani). Fiori tubulosi di colore giallo brillante, lunghi 25-35 cm e disposti a formare una spiga lassa e sottile; spesso gli stami sporgono oltre il tubo del perianzio (6).

### ***Aloe ferox* Mill.**

Arbusto perenne arborescente, con un unico stelo alto 2-3 m, coronato da un'ampia rosetta di foglie glauche, ovali-lanceolate, lunghe 40-60 cm, spinose sul dorso e sui margini; l'infiorescenza consiste in un racemo eretto alto 60 cm; i fiori, di colore rosso, giallo o arancione, hanno un perianzio lungo circa 2,5 cm (2).

## Parte utilizzata: succo essiccato

Il succo solidificato proveniente dalle cellule del periciclo e del parenchima fogliare adiacente cola spontaneamente quando si pratica un'incisione sulle foglie e viene lasciato essicare, con o senza l'ausilio del calore.

Non va confuso con Aloe Vera Gel, che è il gel mucillaginoso ed incolore che si ricava dalle cellule parenchimatiche delle foglie di *Aloe vera* (L.) Burm. f. (13).

## Aspetto

### **Aloe di Curacao o delle Barbados, ricavato da *Aloe vera* (L.) Burm. f.**

Il succo essiccato si presenta sotto forma di masse, per lo più opache, bruno-scure, a frattura irregolare, leggermente cerosa, spesso concoidale (2, 6).

### **Aloe del Capo, ricavato da *Aloe ferox* Mill. e dai relativi ibridi, con *A. africana* Mill. e *A. spicata* Baker**

Il succo essiccato si presenta sotto forma di masse vetrose, bruno-scure o con riflessi verdastri, spesso ricoperte da una polvere giallastra; frammenti sottili trasparenti, con sfumature giallastre, bruno-rossastre o verdastre; frattura regolare e vetrosa (2, 6).

## Proprietà organolettiche

Aloe è commercializzato sotto forma di masse opache che vanno dal nero-rossastro al marrone scuro, passando dal nero brunastro. Odore caratteristico alquanto sgradevole; sapore leggermente acre, nauseabondo e molto amaro (2, 7, 12).

**Esame microscopico**

V. sotto "Droga in polvere".

**Droga in polvere**

L'aloe in polvere è di colore che va dal bruno-giallastro al bruno-rossastro. All'esame microscopico, l'Aloe del Capo si presenta sotto forma di frammenti irregolari ed angolari, trasparenti, di colore bruno o bruno-verdastro; l'Aloe di Curacao è invece caratterizzato da frammenti con numerosi cristalli aciculari di piccole dimensioni in una matrice amorfa (1-3, 12, 14).

**Areale di diffusione**

Originario dell'Africa Meridionale ed Orientale, successivamente è stato introdotto nell'Africa Settentrionale, nella Penisola Arabica, in Cina, a Gibilterra, nei paesi del Mediterraneo e nelle Indie Occidentali (15). Viene coltivato a scopi commerciali in Aruba, Bonaire, Haiti, in India, Sudafrica, Stati Uniti e Venezuela (2, 7, 12, 14, 15).

**Tests di identificazione**

Esame macroscopico e microscopico (1-3, 7, 12, 14); determinazione della solubilità (alcool a caldo, acqua bollente ed etere) (2, 4-6); reazioni chimiche (1-6, 8, 12-14); cromatografia su strato sottile con la barbaloina come standard di riferimento (4-7).

**Tests di purezza****Microbiologia**

La ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microrganismi sono i seguenti (16-18). Per la preparazione di decotti: batteri aerobi - non più di  $10^7/g$ ; funghi - non più di  $10^5/g$ ; *Escherichia coli*, non più di  $10^2/g$ . Preparazioni per uso interno: batteri aerobi - non più di  $10^5/g$  o ml; funghi - non più di  $10^4/g$  o ml; enterobatteri e alcuni batteri Gram-negativi - non più di  $10^3/g$  o ml; *Escherichia coli*, 0/g o ml.

**Materiali organici estranei**

Adulteranti: l'aloe in commercio può essere adulterato con catecù, pietre e frammenti di ferro. Possono essere rivelati esaminando l'estratto solubile in alcool alla luce ultravioletta. Se appare di colore marrone scuro, si tratta di aloe; se invece è nero, si tratta di catecù (14).

**Ceneri totali**

Non più del 2% (3-5).

### **Materiali di estrazione solubili in acqua**

Non meno del 50% (1, 2, 14).

### **Materiali di estrazione insolubili in alcool**

Non più del 10% (1-3, 14).

### **Umidità**

Non più del 10% per l'Aloe del Capo (6) e non più del 12% per l'Aloe di Curacao o delle Barbados (2-6, 14).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Di solito, la soglia massima per i residui di aldrina e dieldrina in Aloe è di 0,05 mg/kg (18). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (16) e quelle sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (19).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito il limite di 10 e 0,3 mg/kg (16).

### **Tracce di radioattività**

Per l'analisi di stronzio 90, iodio 131, cesio 134, cesio 137 e plutonio 239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (16).

### **Altri tests**

Tests per la determinazione delle ceneri insolubili negli acidi e tests chimici in conformità con i requisiti nazionali.

### **Tests chimici**

Per l'analisi qualitativa dei glicosidi antraceni vengono impiegate la cromatografia su strato sottile e le analisi microchimiche (1-7, 12, 14). L'analisi quantitativa dei glicosidi antraceni totali, calcolati come barbaloina, viene effettuata mediante spettrofotometria (4, 5).

### **Aloe di Curacao o delle Barbados, ricavato da Aloe vera (L.) Burm. f.**

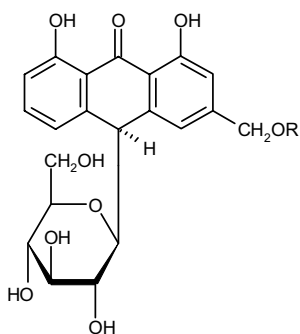
Contiene almeno il 28% di derivati dell'idrossiantracene, espressi come barbaloina (4-6).

## **Aloe del Capo, ricavato da *Aloe ferox* Mill. e dai relativi ibridi con *A. africana* Mill. e *A. spicata* Baker**

Contiene almeno il 18% di derivati dell'idrossiantracene, espressi come barbaloina (4-5).

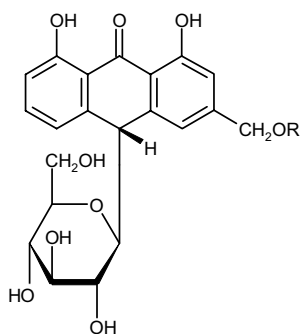
### **Principali costituenti chimici**

L'aloè contiene come principali principi attivi i derivati dell'idroassiantrone, specialmente del tipo aloè-emodina-antrone 10-C-glucoside. Il maggiore costituente è noto come barbaloina (aloina) (15-40%) (8, 13). L'aloè contiene anche idrossialoina (circa il 3%). La barbaloina (= aloina) in realtà è un miscuglio di aloina A (10*S*) [1] e B (10*R*) [2]. *A. ferox* contiene anche gli aloinosidi A [3] e B [4]. Le aloine A e B si convertono l'una nell'altra passando per la forma antranolica e altrettanto fanno gli aloinosidi A e B (13).



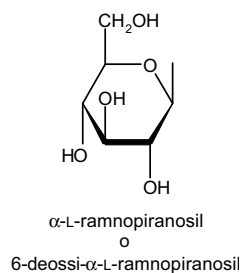
[1] R = H

[3] R = α-L-ramnopiranosil



[2] R = H

[4] R = α-L-ramnopiranosil



### **Forme farmaceutiche**

Il succo essiccato in polvere e le relative preparazioni per uso orale.

### **Usi medicinali**

#### **Usi avvalorati da dati clinici**

Trattamento a breve termine della stipsi occasionale (2, 12, 13, 15).

#### **Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale**

Nessuno.

#### **Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici**

Trattamento della dermatite seborroica, delle ulcere peptiche, della tubercolosi e delle infezioni fungine; riduzione della glicemia (tasso di glucosio nel sangue) (11, 20).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

Come descritto per la senna, anche il meccanismo d'azione dell'aloè è duplice. Stimola la motilità del colon, aumentando la propulsione ed accelerando il transito, grazie alla riduzione dell'assorbimento di liquidi dalla massa fecale. Inoltre, incrementa la permeabilità paracellulare della mucosa del colon, probabilmente per mezzo dell'inibizione della Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> adenosina trifosfatasi o dei canali del cloro (8, 21, 22), con un conseguente aumento del contenuto di acqua nell'intestino crasso (21).

### ***Farmacologia clinica***

L'azione lassativa dell'aloè è dovuta soprattutto ai glicosidi 1,8-diidrossiantra-cenici, aloina A e B (precedentemente chiamate barbaloina) (23, 24). L'aloina A e B, non assorbite nell'intestino tenue, vengono idrolizzate nel colon dai batteri intestinali e quindi ridotte a metaboliti attivi (il principale metabolita attivo è l'aloè-emodina-9-antrone) (25-26). Come la senna, questi metaboliti esercitano un'azione stimolante ed irritante sul tratto gastrointestinale (27). Di solito, l'effetto lassativo di Aloe si osserva solo 6 ore dopo la somministrazione orale, anche se talvolta bisogna attendere addirittura 24 ore o ancora di più.

### ***Tossicità***

I principali sintomi da sovradosaggio sono gli spasmi e una grave diarrea, con conseguente perdita di liquidi ed elettroliti. La terapia deve essere accompagnata da abbondante somministrazione di liquidi. Devono essere tenuti sotto controllo gli elettroliti, soprattutto il potassio, particolarmente nei bambini e negli anziani (28).

### ***Controindicazioni***

I prodotti contenenti Aloe, come quelli contenenti altri lassativi stimolanti, vanno evitati nei pazienti affetti da ostruzione, stenosi o atonia intestinale, disidratazione grave con perdita di elettroliti, stipsi cronica (28). L'aloè non va somministrato ai pazienti con patologie intestinali a carattere infiammatorio, quali appendicite, malattia di Crohn, colite ulcerativa, sindrome dell'intestino irritabile o diverticolite, nonché ai bambini di età inferiore ai 10 anni. L'aloè non deve essere usato in gravidanza o durante l'allattamento, se non sotto controllo medico e dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici. L'aloè è controindicato anche nei pazienti affetti da crampi, coliche, emorroidi, nefrite o ogni sintomo addominale di eziologia incerta, come dolori addominali, nausea o vomito (28, 29).

### ***Avvertenze***

I prodotti contenenti aloè vanno usati solo se non si riesce ad ottenere alcun miglioramento cambiando la dieta o con il ricorso a lassativi di massa. I lassativi stimolanti vanno evitati in presenza di dolori addominali, nausea o vomito.

La perdita di sangue dal retto o l'assenza di peristalsi entro le 24 ore successive all'uso del lassativo possono essere sintomi di una malattia grave. L'uso cronico può provocare dipendenza e il bisogno di dosi sempre maggiori, alterazioni del bilancio dell'acqua e degli elettroliti (p. es., ipopotassiemia) e infine atonia del colon con compromissione delle sue funzioni (28).

L'uso di lassativi stimolanti per più di 2 settimane richiede il controllo medico. L'abuso cronico con diarrea e conseguente perdita di liquidi ed elettroliti (per lo più ipopotassiemia) può provocare albuminuria ed ematuria e può essere la causa di disfunzioni a livello cardiaco e neuromuscolare, quest'ultima evenienza particolarmente nel caso di assunzione concomitante di glicosidi cardiaci (digossina), diuretici, corticosteroidi o radice di liquirizia (v. Precauzioni).

## **Precauzioni**

### ***Precauzioni generali***

I lassativi contenenti glicosidi antrachinonici non vanno usati in modo continuativo per più di 1-2 settimane a causa del rischio di scompenso elettrolitico.

### ***Interazioni con i farmaci***

La diminuzione del tempo di transito intestinale può ridurre l'assorbimento dei farmaci somministrati per via orale (30).

Una ipopotassiemia preesistente causata dall'uso prolungato di lassativi può potenziare gli effetti dei glicosidi cardiotonici (digitale, strofanto) e degli antiaritmici, come la chinidina (30). L'ipotassiemia indotta da farmaci come i diuretici tiazidici, gli adrenocorticosteroidi e la radice di liquirizia può aumentare e lo scompenso del bilancio elettrolitico aggravarsi (31).

### ***Interazioni con i farmaci e con i test di laboratorio***

I metodi standard possono anche non rilevare i metaboliti antranoidi; di conseguenza, le determinazioni dell'escrezione fecale possono non risultare affidabili (26).

L'escrezione urinaria di alcuni metaboliti antranoidi può alterare il colore dell'urina, la qual cosa può non essere clinicamente rilevante, ma può essere la causa di falsi positivi nella determinazione dell'urobilinogeno urinario e degli estrogeni con il test di Kober (30).

### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

Non sono disponibili dati sulla cancerogenicità dell'Aloe. Nonostante sia stato ipotizzato che l'abuso cronico di lassativi contenenti antranoidi possa avere un ruolo nel cancro coloretale, una correlazione causale fra tale abuso e questo tipo di cancro non è stata dimostrata (32-35).

Gli studi di genotossicità *in vitro* (mutazione genica e aberrazione cromosomica) e *in vivo* (test del micronucleo nel midollo osseo del topo) come pure i dati di farmacocinetica umana e animale indicano che l'uso dell'Aloe del Capo non comporta rischi genotossici (36-38).

### **Gravidanza: effetti teratogeni**

Nessun effetto teratogeno o fetotossico è stato osservato nei ratti dopo il trattamento orale con un estratto di aloe (fino a 1000 mg/kg) o con aloina A (fino a 200 mg/kg) (39).

### **Gravidanza: effetti non teratogeni**

L'uso di aloe dovrebbe essere evitato in gravidanza, se non sotto controllo medico e dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici (40).

### **Allattamento**

I metaboliti antranoidi passano nel latte materno. *Aloe* non deve essere assunta durante l'allattamento, se non sotto controllo medico, non essendo disponibili dati sufficienti per valutarne i potenziali effetti farmacologici sui neonati allattati al seno (30, 40).

### **Uso pediatrico**

L'uso orale di aloe nei bambini di età inferiore ai 10 anni è controindicato.

### **Reazioni avverse**

Una singola dose può essere sufficiente per provocare spasmi e dolori addominali. Il sovradosaggio può causare dolore e spasmi addominali in forma di colica e la formazione di feci acquose e sottili (28).

L'abuso cronico di lassativi stimolanti contenenti antrachinoni può essere causa di epatite (41). L'abuso a lungo termine di lassativi può provocare alterazioni del bilancio elettrolitico (ipopotassiemia, ipocalcemia), acidosi metabolica, malassorbimento, calo ponderale, albuminuria ed ematuria (30, 42, 43). L'uso ripetuto di lassativi stimolanti può aggravare nei pazienti più anziani uno stato di debolezza e l'ipotensione ortostatica (31). L'uso esagerato può portare ad aldosteronismo secondario a causa di un danno tubulare renale. Inoltre, sono state osservate steatorrea e gastroenteropatia con perdita di proteine e ipoalbuminemia, come pure l'escrezione di quantità eccessive di calcio nelle feci ed osteomalacia della colonna vertebrale (44, 45). In soggetti usi ad assumere lassativi antrachinonici per periodi prolungati, è stata osservata una pigmentazione scura della mucosa del colon (*pseudomelanosis coli*) (29, 42). Questa pigmentazione, clinicamente non pericolosa, è per lo più reversibile nel giro di 4-12 mesi dopo che l'assunzione dei lassativi è stata interrotta (29, 42). Riguardo ad altri effetti tossici, come il danno intestinale-neuronale provocato da un uso prolungato, esistono dati contraddittori (42, 46).

### **Posologia**

La dose individuale corretta è il quantitativo minimo necessario per produrre feci soffici (26). Come lassativo per adulti e bambini di età superiore ai 10 anni, sono sufficienti 0,04-0,11 g (Aloe di Curacao o delle Barbados), oppure 0,06-0,17 g (Aloe del Capo) di succo essiccato (6, 14), pari a 10-30 mg di idrossiantrachinoni al giorno, oppure 0,1 g in un'unica somministrazione serale.



## Bibliografia

1. *The United States pharmacopeia XXIII*. Rockville, MD, US Pharmacopeial Convention, 1996.
2. *African pharmacopoeia, Vol. 1*, 1<sup>st</sup> ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
3. *The Japanese pharmacopoeia XIII*. Tokyo, The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1996.
4. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapharm, 1996.
5. *European pharmacopoeia*, 2<sup>nd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1995.
6. *British pharmacopoeia*. London, Her Majesty's Stationery Office, 1993.
7. Hansel R et al., eds. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Vol. 6*, 5<sup>th</sup> ed. Berlin, Springer, 1994.
8. Brandley PR, ed. *British herbal compendium, Vol 1*. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992:199-203.
9. Newton LE. In defence of the name *Aloe vera*. *The cactus and succulent journal of Great Britain*, 1979, 41:29-30.
10. Tucker AO, Duke JA, Foster S. Botanical nomenclature of medicinal plants. In: Cracker LE, Simson JE, eds. *Herbs, spices and medicinal plants, Vol. 4*. Phoenix, AR, Oryx Press, 1989:169-242.
11. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, August 8, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
12. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakiston, 1950.
13. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
14. *The indian pharmaceutical codex. Vol. I. Indigenous drugs*. New Delhi, Council of Scientific & Industrial Research, 1953.
15. Haller JS. A drug for all seasons, medical and pharmacological history of aloe. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 1990, 66:647-659.
16. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
17. *Deutsches Arzneibuch 1996 Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
18. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
19. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
20. Castleman M. *The healing Herbs*. Emmaus, PA, Rodale Press, 1991:42-44.
21. De Witte P. Metabolism and pharmacokinetics of anthranoids. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl. 1):86-97.
22. Ishii O, Tanizawa H, Takino Y. Studies of *Aloe* III. Mechanism of laxative effect. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1990, 38:197-200.
23. Tyler VE, Bradley LR, Robbers JE, eds. *Pharmacognosy*, 9<sup>th</sup> ed Philadelphia, Lea & Febiger, 1988:62-63.
24. Tyler VE. *Herbs of choice*. New York, Pharmaceutical Products Press, 1994:155-157.
25. Che QM et al. Isolation of human intestinal bacteria capable of transforming barbaloin to aloe-emodin anthrone. *Planta medica*, 1991, 57:15-19.
26. *Aloe capensis, Cape Aloes: proposal for the summary of product characteristics*. Elburg, Netherlands, European Scientific Committee of Phytotherapy, 1995.
27. Reynolds JEF, ed *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30<sup>th</sup> ed. London, Pharmaceutical Press, 1993:903.

28. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 8<sup>th</sup> ed. New York, McGraw Hill, 1990.
29. Bisset NG. *Sennae folium*. In: Max Wichtl's herbal drugs & phytopharmaceuticals. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994:463-469.
30. American Hospital Formulary Service. Bethesda, MD, American Society of Hospital Pharmacists, 1990.
31. United States pharmacopeia drug information. Rockville, MD, United States pharmacopeial Convention, 1992.
32. Siegers CP et al. Anthranoid laxative abuse-a risk for colorectal cancer. *Gut*, 1993, 34:1099-1101.
33. Siegers CP. Anthranoid laxatives and colorectal cancer. *Trends in pharmacological sciences*, 1992, 13:229-231.
34. Patel PM et al. Anthraquinone laxatives and human cancer. *Postgraduate medical journal*, 1989, 65:216-217.
35. Loew D. Pseudomelanosis coli durch Anthranoide. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1994, 16:312-318.
36. Lang W. Pharmacokinetic-metabolic studies with <sup>14</sup>C-aloe emodin after oral administration to male and female rats. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl.1):73-77.
37. Brown JP. A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds. *Mutation research*. 1980, 75:243-277.
38. Westendorf J et al. Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones. *Mutation research*, 1990, 240:1-12.
39. Bangel E et al. Tierexperimentelle pharmakologische Untersuchungen zur Frage der abortiven und teratogenen Wirkung sowie zur Hyperämie von Aloe. *Steiner-Informationsdienst*, 1975, 4:1-25.
40. Lewis JH, Weingold AB. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *American journal of gastroenterology*, 1985, 80:912-923.
41. Beuers U, Spengler U, Pape GR. Hepatitis after chronic abuse of senna. *Lancet*, 1991, 337:472.
42. Muller-Lissner SA. Adverse effects of laxative: facts and fiction. *Pharmacology*, 47, 1993, (Suppl. 1):138-145.
43. Godding EW. Therapeutics of laxative agents with special reference to the anthraquinones. *Pharmacology*, 1976, 14(suppl. 1):78-101.
44. Heizer WD et al. Protein-losing gastroenteropathy and malabsorption associated with factitious diarrhoea. *Annals of internal medicine*, 1968, 68:839-852.
45. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 9<sup>th</sup> ed. New York, McGraw Hill, 1996.
46. Kune GA. Laxative use not a risk for colorectal cancer: data from the Melbourne colorectal cancer study. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1993, 31:140-143.

---

# Aloe Vera Gel

## **Definizione**

Aloe Vera Gel è il gel incolore e mucillaginoso che si ricava dalle cellule del parenchima delle foglie di *Aloe vera* (L.) Burm. f. (Liliaceae) allo stato fresco (1, 2).

## **Sinonimi**

*Aloe barbadensis* Mill., *Aloe chinensis* Bak., *A. elongata* Murray, *A. indica* Royle, *A. officinalis* Forsk., *A. perfoliata* L., *A. rubescens* DC, *A. vera* var. *littoralis* König ex Bak., *A. vera* L. var. *chinensis* Berger, *A. vulgaris* Lam. (2, 5). Molti formulari e manuali considerano essere *Aloe barbadensis* Mill. il nome corretto della specie e *Aloe vera* (L.) Burm. f. un sinonimo. Comunque, secondo le International Rules of Botanica Nomenclature, *Aloe vera* (L.) Burm. f. è il nome legittimo di questa specie (2-4). Dal punto di vista tassonomico, il genere *Aloe* viene anche inserito in una famiglia denominata Aloeeaceae.

## **Alcuni nomi comuni**

Aloe vera gel, aloe gel.

## **Descrizione**

Pianta erbacea perenne, succulenta e pressoché acaule; foglie lunghe 30-50 cm e larghe 10 cm alla base; colore verde pisello (con chiazze bianche negli esemplari giovani); fiori tubulosi di colore giallo brillante, lunghi 25-35 cm e disposti a formare una spiga rada e slanciata; spesso gli stami sporgono oltre il tubo del perianzio (6).

## **Parte utilizzata: gel liquido che si ricava dalle foglie allo stato fresco**

Aloe Vera Gel non va confuso con il succo, che è l'essudato amaro di colore giallo che si ricava dalle cellule della guaina del fascio delle foglie. La droga Aloe è costituita dal succo essiccato, come definito a pagina 34.

## **Aspetto**

Il gel è un liquido viscoso, trasparente ed incolore.

## **Proprietà organolettiche**

Viscoso, incolore ed inodore, dal gusto leggermente amarognolo.

### **Esame microscopico**

Non pertinente.

### **Areale di diffusione**

Probabilmente originario dell'Africa settentrionale, lungo il corso dell'Alto Nilo in Sudan, successivamente introdotto e naturalizzato nella Regione Mediterranea, in gran parte delle aree tropicali e più calde del pianeta, tra cui l'Asia, le Bahamas, l'America Centrale, il Messico, la parte meridionale degli Stati Uniti, il Sud-Est asiatico e le Indie Occidentali (2).

### **Tests di identificazione**

Da stabilirsi in funzione dei requisiti di ciascun paese.

### **Tests di purezza**

#### **Microbiologia**

In Aloe Vera Gel, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microrganismi sono i seguenti (7-9). Per uso esterno: batteri aerobici - non più di  $10^2$ /ml; funghi - non più di  $10^2$ /ml; enterobatteri e alcuni batteri Gram-negativi - non più di  $10^1$ /ml; *Staphylococcus* sp. - 0/ml. (non per uso interno).

#### **Umidità**

Contiene il 98,5% d'acqua (10).

#### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Per maggiori informazioni, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (7) e quelle sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (11).

#### **Metalli pesanti**

Per il piombo e per il cadmio si consiglia di non superare il limite di 10 e 0,3 mg/kg nel prodotto finito (7).

#### **Tracce di radioattività**

Per l'analisi di stronzio 90, iodio 131, cesio 134, cesio 137 e plutonio 239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (7).

#### **Altri tests**

I tests chimici per Aloe Vera Gel e i tests per la determinazione delle ceneri totali, delle ceneri insolubili negli acidi, dei materiali solubili in alcool, dei materiali organici estranei e dei materiali di estrazione solubili in acqua devono essere effettuati in conformità con i requisiti nazionali.

## **Composizione chimica**

Carboidrati (0,3%) (12), acqua (98,5%) (10). La composizione dei polisaccaridi deve essere determinata mediante gascromatografia liquida (13).

## **Principali costituenti chimici**

Aloe Vera Gel è formato soprattutto da acqua e polisaccaridi (pectine, emicellulose, glucomannano, acemannano e derivati del mannosio). Inoltre, contiene amminoacidi, lipidi, steroli (lupeolo, campesterolo e  $\beta$ -sitosterolo), tannini ed enzimi (1). Il mannosio 6-fosfato è uno degli zuccheri principali (14).

## **Forme farmaceutiche**

Gel mucillaginoso trasparente. Allo stato attuale, nessuna delle preparazioni reperibili in commercio risulta stabile. Dato che molti dei costituenti attivi del gel sembrano deteriorarsi con la conservazione, si consiglia l'uso del gel fresco. Preparazione del gel fresco: raccogliere le foglie e lavarle con acqua ed una soluzione diluita di acido cloridrico. Eliminare gli strati esterni delle foglie, comprese le cellule del periciclo, lasciando la parte interna carnosa costituita dal gel. Fare attenzione a non danneggiare la parte esterna verde, che può contaminare il gel con l'essudato delle foglie. Il gel può essere stabilizzato mediante pastorizzazione a 75-80°C per meno di 3 minuti. Un'esposizione più prolungata a temperature superiori può modificarne la composizione chimica (2).

## **Usi medicinali**

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Nessuno.

### ***Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale***

Aloe Vera Gel è ampiamente usato per il trattamento esterno delle piccole ferite e delle malattie cutanee infiammatorie (1, 14-17). Il gel viene usato nel trattamento delle piccole irritazioni cutanee, comprese le ustioni, le contusioni e le abrasioni (1, 14, 18). Inoltre, è utilizzato nell'industria cosmetica ed entra come ingrediente idratante nella composizione di preparati liquidi, creme, lozioni solari, creme da barba, balsami per le labbra, unguenti e maschere di bellezza (1).

Aloe Vera Gel viene usato tradizionalmente come rimedio naturale contro le ustioni (18, 19). Inoltre, viene utilizzato efficacemente nel trattamento delle ustioni da calore di primo e secondo grado e nel trattamento delle ustioni da radiazioni. Entrambi i tipi di ustioni, trattati con preparazioni contenenti Aloe Vera Gel guariscono più rapidamente e con meno fenomeni necrotici (18, 19). Nella maggior parte dei casi, il gel deve essere preparato al momento a causa della sua sensibilità alla degradazione enzimatica, ossidativa e microbica. L'uso interno di Aloe Vera Gel non è autorizzato e la somministrazione interna del gel non ha mostrato di esercitare alcuna effettiva azione terapeutica.

### **Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici**

Trattamento di acne, emorroidi, psoriasi, anemia, glaucoma, ulcera, afta, tubercolosi, cecità, dermatite seborroica e micosi (2, 6, 19).

## **Farmacologia**

### **Azione cicatrizzante**

Indagini cliniche suggeriscono che le preparazioni di Aloe Vera Gel possano accelerare la cicatrizzazione (14, 18). Studi *in vivo* hanno dimostrato che Aloe Vera Gel stimola la cicatrizzazione, favorendo direttamente l'attività di macrofagi e fibroblasti (14). È stato segnalato che l'attivazione dei fibroblasti ad opera di Aloe Vera Gel accelera la sintesi del collagene e del proteoglicano, stimolando la riparazione tissutale (14). Pare che tra i principi attivi ci siano dei polisaccaridi formati da vari monosaccaridi, per lo più mannosio. È stato ipotizzato che le proprietà cicatrizzanti del gel possano essere almeno parzialmente attribuite al mannosio 6-fosfato, il principale costituente zuccherino di Aloe Vera Gel (14). Il mannosio 6-fosfato si lega ai recettori del fattore di crescita dei fibroblasti, stimolandone l'attività (14, 15).

Inoltre, è stato dimostrato che l'acemannano, un carboidrato complesso isolato dalle foglie di *Aloe*, accelera la cicatrizzazione e riduce le reazioni cutanee causate da radiazioni (20, 21). Pare che il suo meccanismo d'azione sia duplice. Innanzi tutto, essendo un potente attivatore di macrofagi, potrebbe stimolare la liberazione di citochine fibrogeniche (21, 22). In secondo luogo, i fattori di crescita potrebbero legarsi direttamente all'acemannano, in modo da acquisire una maggiore stabilità e da stimolare più a lungo il tessuto di granulazione (20).

Tra le azioni terapeutiche di Aloe Vera Gel ci sono anche la prevenzione dell'ischemia dermica progressiva da ustioni, congelamento, folgorazione e abuso di droghe per via endoarteriosa. Le indagini *in vivo* dimostrano che Aloe Vera Gel agisce da inibitore del trombossano  $A_2$ , un mediatore del danno tissutale progressivo (14, 17). Per spiegare l'attività di Aloe Vera Gel sono stati proposti molti altri meccanismi, tra cui la stimolazione del complemento, attribuibile ai polisaccaridi, oppure l'azione idratante, isolante e protettiva del gel (1).

Sembra che molti dei principi attivi si degradino con la conservazione. Per questo motivo, si consiglia l'uso del gel fresco. Alcuni studi dimostrano che l'esposizione alle foglie fresche di *Aloe vera* stimola *in vitro* la crescita delle cellule umane normali e la loro adesione, mentre un preparato stabilizzato di Aloe Vera Gel è invece risultato citotossico sia per le cellule normali che per quelle tumorali. Pare che la citotossicità del gel stabilizzato sia imputabile all'aggiunta di altre sostanze durante la lavorazione (23).

### **Azione antiinfiammatoria**

L'attività antinfiammatoria di Aloe Vera Gel è dimostrata da numerosi studi *in vitro* e *in vivo* (14, 17, 24, 25). Il gel fresco di Aloe Vera riduce significativamente l'infiammazione acuta nei ratti (edema della zampa indotto da carragenina),

sebbene non sia stato osservato alcun effetto sull'infiammazione cronica (25). Pare che l'azione antiinfiammatoria di Aloe Vera Gel dipenda dall'inibizione dell'attività della bradichinasi (24), del trombossano B<sub>2</sub> e della prostaglandina F<sub>2</sub> (18, 26). Inoltre, tre steroli vegetali presenti in Aloe Vera Gel hanno ridotto fino al 37% l'edema indotto nei topi dall'olio di croton (15). Il lupeolo, uno dei composti sterolici individuati in *Aloe vera*, è risultato il più attivo e ha ridotto l'infiammazione in modo dose-dipendente (15). Questi dati suggeriscono che anche specifici steroli possano contribuire all'attività antiinfiammatoria di Aloe Vera Gel.

### **Trattamento delle ustioni**

Aloe Vera Gel è stato usato per il trattamento delle ustioni provocate dalle radiazioni (27-30). È stato osservato che in due pazienti trattati con una crema a base di *Aloe vera* (27) si è verificata la guarigione delle ulcere da radiazioni, sebbene il gel fresco sia risultato più efficace della crema (29, 30). Anche in altri due pazienti con ustioni da radiazioni è stata osservata la guarigione completa dopo trattamento con Aloe Vera Gel fresco (30). Ventisette pazienti con ustioni di primo o secondo grado hanno ricevuto un trattamento a base di Aloe Vera Gel in uno studio controllato contro placebo (31). Le lesioni trattate con Aloe Vera Gel sono guarite più rapidamente (11,8 giorni) rispetto a quelle trattate con garza petrolata (18,2 giorni), con una differenza statisticamente significativa (test della *t*,  $P < 0,002$ ).

### **Controindicazioni**

Aloe Vera Gel è controindicato in caso di allergia nota alle *Liliaceae*.

### **Avvertenze**

Nessuna informazione disponibile.

### **Precauzioni**

Non sono disponibili informazioni riguardo alle precauzioni di carattere generale o per quanto riguarda la carcinogenesi, la mutagenesi, gli effetti sulla fertilità, le interazioni con farmaci o con tests di laboratorio, l'allattamento, l'uso pediatrico, l'effetto teratogeno o non teratogeno in gravidanza.

### **Reazioni avverse**

Sono noti pochi casi di dermatiti da contatto o di sensazione di bruciore a seguito dell'applicazione topica di Aloe Vera Gel sulla pelle scarificata (18, 32). Queste reazioni sembrano essere associate alla presenza nella preparazione di contaminanti antrachinonici (33). È stato descritto un caso di dermatite disseminata a seguito dell'applicazione di Aloe Vera Gel in un paziente affetto da dermatite da stasi (34). Sono state anche descritte una reazione allergica bollosa acuta e un'orticaria da contatto conseguenti all'uso di Aloe Vera Gel (35).

## Posologia

Gel fresco o preparazioni contenenti gel fresco al 10-70%.

## Bibliografia

1. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
2. Grindlay D, Reynolds T. The *Aloe vera* phenomenon: a review of the properties and modern uses of the leaf parenchyma gel. *Journal of ethnopharmacology*, 1986, 16:117-151.
3. Newton LE. In defence of the name *Aloe vera*. *The cactus and succulent journal of Great Britain*, 1979, 41:29-30.
4. Tucker AO, Duke JA, Foster S. Botanica nomenclature of medicinal plants. In: Cracker LE, Simon JE, eds. *Herbs, spices and medicinal plants, Vol. 4*. Phoenix, AR, Oryx Press, 1989:169-242.
5. Hansel R et al., eds. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Vol. 6*, 5<sup>th</sup> ed. Berlin, Springer, 1994.
6. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakiston, 1950.
7. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
8. *Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
9. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
10. Rowe TD, Park LM. Phytochemical study of *Aloe vera* leaf. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 1941, 30:262-266.
11. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
12. Pierce RF. Comparison between the nutritional contents of the aloe gel from conventional and hydroponically grown plants. *Erde International*, 1983, 1:37-38.
13. Hart LA et al. An anti-complementary polysaccharide with immunological adjuvant activity from the leaf of *Aloe vera*. *Planta medica*, 1989, 55:509-511.
14. Davis RH et al. Anti-inflammatory and wound healing of growth substance in *Aloe vera*. *Journal of the American Pediatric Medical Association*, 1994, 84:77-81.
15. Davis RH et al. *Aloe vera*, hydrocortisone, and sterol influence on wound tensile strength and anti-inflammation. *Journal of the American Pediatric Medical Association*, 1994, 84:614-621.
16. Hegggers JP, Pelley RP, Robson MC. Beneficial effects of *Aloe* in wound healing. *Phytoterapy research*, 1993, 7:S48-S52.
17. McCauley R. Frostbite-methods to minimize tissue loss. *Postgraduate medicine*, 1990, 88:67-70.
18. Shelton RM, *Aloe vera*, its chemical and therapeutic properties. *International journal of dermatology*, 1991, 30:679-683.
19. Haller JS. A drug for all seasons, medical and pharmacological history of aloe. *Bulletin of New York Academy of Medicine*, 1990, 66:647-659.
20. Tizard AU et al. Effects of acemannan, a complex carbohydrate, on wound healing in young and aged rats. *Wounds, a compendium of clinical research and practice*, 1995, 6:201-209.
21. Roberts DB, Travis EL. Acemannan-containing wound dressing gels reduce radiation-induced skin reactions in C3H mice. *International journal of radiation oncology, biology and physiology*, 1995, 15:1047-1052.
22. Karaca K, Sharma JM, Norgren R. Nitric oxide production by chicken macrophages



- activated by acemannan, a complex carbohydrate extracted from *Aloe vera*. *International journal of immunopharmacology*, 1995, 17:183-188.
23. Winters WD, Benavides R, Clouse WJ. Effects of aloe extracts on human normal and tumor cells *in vitro*. *Economic botany*, 1981, 35:89-95.
  24. Fujita K, Teradaira R, Bradykininase activity of aloe extract. *Biochemical pharmacology*, 1976, 25:205.
  25. Udupa SI, Udupa AL, Kulkarni DR. Anti-inflammatory and wound healing properties of *Aloe vera*. *Fitoterapia*, 1994, 65:141-145.
  26. Robson MC, Heggers J, Hagstrom WJ. Myth, magic, witchcraft or fact? *Aloe vera* revisited. *Journal of burn care and rehabilitation*, 1982, 3:157-162.
  27. Collin C. Roentgen dermatitis treated with fresh whole leaf of *Aloe vera*. *American journal of roentgen*, 1935, 33:396-397.
  28. Wright CS. *Aloe vera* in the treatment of roentgen ulcers and telangiectasis. *Journal of the American Medical Association*, 1936, 106:1363-1364.
  29. Rattner H. Roentgen ray dermatitis with ulcers. *Archives of dermatology and syphilology*, 1936, 33:593-594.
  30. Loveman AB. Leaf of *Aloe vera* in treatment of roentgen ray ulcers. *Archives of dermatology and syphilology*, 1937, 36:838-843.
  31. Visuthikosol V et al. Effect of *Aloe vera* gel on healing of burn wounds: a clinical and histological study. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 1995, 78:403-409.
  32. Hormann HP, Korting HC. Evidence for the efficacy and safety of topical herbal drugs in dermatology: Part 1: Anti-inflammatory agents. *Phytomedicine*, 1994, 1:161-171.
  33. Hunter D, Frumkin A. Adverse reactions to vitamin E and *Aloe vera* preparations after dermabrasion and chemical peel. *Cutis*, 1991, 47:193-194.
  34. Horgan DJ. Widespread dermatitis after topical treatment of chronic leg ulcers and stasis dermatitis. *Canadian Medical Association Journal*, 1988, 138:336-338.
  35. Morrow DM, Rappaport MJ, Strick RA. Hypersensitivity to aloe. *Archives of dermatology*, 1980, 116:1064-1065.

---

# Radix Astragali

## Definizione

Radix Astragali è la radice essiccata di *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge e di *Astragalus mongholicus* Bunge (Fabaceae) (1, 2).

## Sinonimi

Le Fabacee sono conosciute anche come Leguminosae.

### ***Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge**

*A. propinguus* B.Schischk (3).

### ***Astragalus mongholicus* Bunge**

*A. membranaceus* (Fisch.) Bunge var. *mongholicus* (Bunge) Hsiao (3).

## Alcuni nomi comuni

Astragalus root, hoàng ky, huang-chi, huangoi, huangqi, huángqi, hwanggi, membranous milkvetch, milkvetch, Mongolian milk-vetch, neimeng huangqi, ogi, ougi, zhongfengnaomaitong (1, 3-9).

## Descrizione

### ***Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge**

Pianta erbacea perenne, alta 25-40 cm. Foglie lunghe 3-6 cm; picciolo rudimentale; stipole libere, caulinari, verdi, triangolari ovate, moderatamente rivestite all'esterno con peli bianchi. Foglioline oblunگو-obovate, ovali o oblunگو-ovali. Racemi da oblunghi-ovoidi a ovoidi, lunghi 4-5 cm, 10-15 fiori, brattee lanceolate. Calice lungo 8-9 mm, campanulato, fortemente obliquo, glabro. Corolla giallastra, lunga 18-20 mm. Ovario glabro (4). Radice cilindrica o quasi cilindrica e normalmente non ramificata, con le piccole basi delle radici laterali sparse sulla superficie; epidermide da giallo grigiasta a marrone giallastra e frattura fibrosa (2, 5).

### ***Astragalus mongholicus* Bunge**

Pianta erbacea perenne, alta 60-150 cm. Foglie pinnate, foglioline generalmente ellittiche. Racemo ascellare. Calice tubuloso lungo 5 mm. Corolla giallastra; legume ovato-oblunگو, glabro, reticolato. La radice è flessibile, lunga e ricoperta da una epidermide dura, rugosa, marrone giallastra, che ha la ten-

denza a spezzarsi in fibre di aspetto lanuginoso. L'interno legnoso è bianco giallastro (6).

### **Parte utilizzata: radice**

#### **Aspetto**

Radix Astragali è cilindrica, con alcune ramificazioni superiori relativamente spesse, lunga 30-90 cm e con diametro di 1-3,5 cm. Esternamente di colore giallo marroncino pallido o marrone pallido, con rugosità e solchi longitudinali irregolari. Struttura dura e resistente, che si rompe con difficoltà, frattura marcatamente fibrosa e amilacea, corteccia bianco giallastra, legno giallo pallido, con strie e fessure radiate, la parte centrale delle radici più vecchie ha talvolta l'aspetto di legno in decomposizione, marrone nerastro o cavo (1).

#### **Proprietà organolettiche**

Colore da giallo pallido a giallo-marrone; sapore lievemente dolce; lieve odore (1, 2, 4, 7).

#### **Esame microscopico**

La sezione trasversale mostra un sughero formato da molte file di cellule. Felloderma, 3-5 file di cellule collenchimatiche. La parte più esterna dei raggi del floema spesso curvata e fessurata, fibre in fasci, a pareti inspessite lignificate o leggermente lignificate, alternate con gruppi di tubi cribrosi. Sclereidi talvolta visibili vicino al felloderma. Cambio in un anello. Vasi xilematici sparsi, singoli o riuniti in gruppi di 2 o 3; fibre sclerenchimatiche xilari tra i vasi, singolarmente o in gruppi di 2-4, talvolta visibili nei raggi. Le cellule parenchimatiche contengono granuli di amido (1).

#### **Droga polverizzata**

Bianco giallastra. Fibre in fasci o sparse, di diametro di 8-30 µm, con pareti spesse e fenditure longitudinali sulla superficie, le pareti primarie spesso separate dalle secondarie, che terminano spesso sfrangiate (come fiocchi) o sottilmente troncate. Vasi con fitte punteggiature incolori o arancio. Sclereidi occasionalmente visibili, arrotondate, oblunghe o irregolari, con pareti debolmente inspessite (1).

#### **Distribuzione geografica**

Indigena in Cina, nella Repubblica Democratica Popolare della Corea, in Mongolia, in Siberia (5, 6). Coltivata per scopi commerciali nella Cina del Nord e nella Repubblica Democratica Popolare della Corea (5).

#### **Tests di identificazione**

Esami macroscopici e microscopici e analisi cromatografica su strato sottile per la presenza di saponine triterpeniche (astragaloside I come standard di riferimento) (1).

## **Tests di purezza**

### **Microbiologia**

In Radix Astragali, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microorganismi sono riportati qui di seguito (10, 11). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici – non più di  $10^7$ /g; funghi – non più di  $10^5$ /g; *Escherichia coli* – non più di  $10^2$ /g. Preparazioni per uso interno: batteri aerobici – non più di  $10^5$ /g o mL; funghi – non più di  $10^4$ /g o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi – non più di  $10^3$ /g o mL; *Escherichia coli* – 0/g o mL.

### **Ceneri totali**

Non più del 5,0% (1, 2).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più dell'1,0% (1, 2).

### **Materiali di estrazione solubili in acqua**

Non meno del 17,0% (1).

### **Umidità**

Non più del 13,0% (2).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in Radix Astragali non è superiore 0,05 mg/kg (11). Per altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (10) e le linee guida dell'OMS sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (12).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente.

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (10).

### **Altri tests**

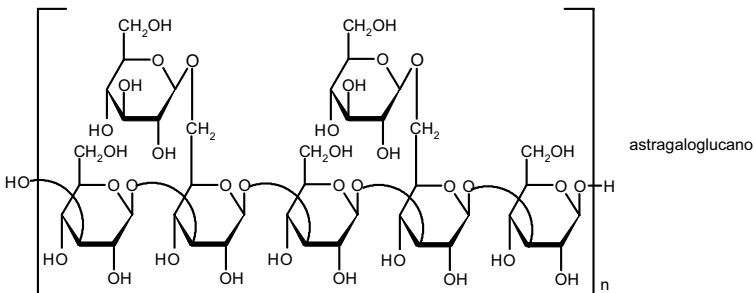
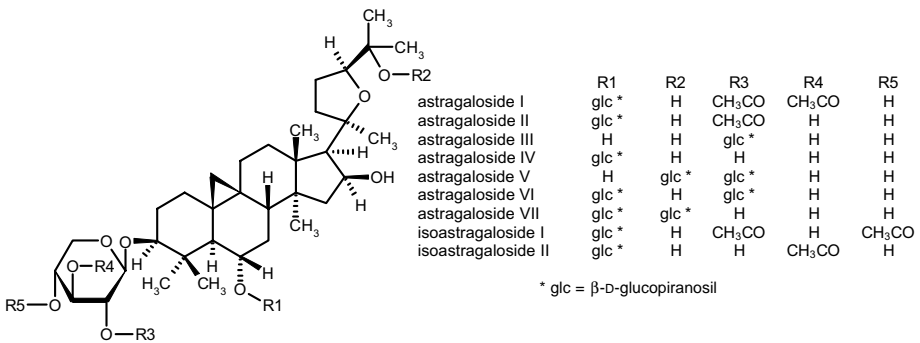
I tests chimici e i tests per i materiali di estrazione solubili in alcool e per i materiali organici estranei devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

## Saggi chimici

Determinazione delle saponine triterpeniche (astragalosidi I-X) mediante analisi cromatografica su strato sottile (1). Deve essere determinata la concentrazione delle saponine triterpeniche (p.e., astragalosidi) e dei polisaccaridi.

## Principali costituenti chimici

I principali costituenti chimici sono le saponine triterpeniche (astragalosidi I-X e isoastragalosidi I-IV) e i polisaccaridi (p.e., astragalano, astragalucano AMem-P) (3, 13).



## Forme farmaceutiche

Droga; estratti. Conservare in ambiente secco protetto dall'umidità e dagli insetti (4).

## Usi medicinali

### Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno.

### **Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale**

Come terapia complementare nel trattamento del raffreddore e dell'influenza (1). La pianta è usata per potenziare il sistema immunitario e per aumentare la forza vitale e la resistenza dell'organismo (1).

Anche per il trattamento della diarrea cronica, dell'edema, delle perdite ematiche uterine e del diabete mellito (1, 4, 14, 15) e come agente cardiotonico (6).

### **Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici**

Trattamento di nefriti, bronchiti croniche, ritenzione urinaria postpartum, lebbra e postumi di traumi cerebrovascolari (4).

## **Farmacologia**

### **Farmacologia sperimentale**

#### **Effetti sul sistema immunitario**

Sia le indagini *in vitro* che *in vivo* hanno confermato che *Astragalus membranaceus* rinforza il sistema immunitario (14-18). Studi *in vitro* hanno dimostrato che, a concentrazioni di 10 mg/ml, i polisaccaridi estratti dalla pianta aumentano l'indice di blastizzazione in colture miste di linfociti e la granulopessia dei macrofagi o delle cellule polimorfonucleate (16). Utilizzando la reazione xenogenica locale di rigetto (valutata in ratti trattati con ciclofosfamide) come modello per saggiare la funzionalità delle cellule T, gli sperimentatori hanno trovato che le cellule mononucleari di pazienti affetti da tumori, che erano state preincubate con una frazione polisaccaridica di *A. membranaceus*, erano dotate di una significativa attività immunostimolante e avevano completamente corretto *in vitro* il deficit funzionale delle cellule T trovato in quei pazienti (14). Ulteriori studi condotti con questo estratto hanno stabilito che la frazione polisaccaridica ha incrementato *in vitro* l'azione dell'interleuchina-2 nell'induzione dell'attività delle cellule killer attivate dalle linfochine (17). L'iniezione intravenosa di questa frazione polisaccaridica ha anche invertito l'immunosoppressione indotta nei ratti dalla ciclofosfamide (18).

Un decotto di *A. membranaceus* somministrato ai topi per sonda gastrica giornalmente o a giorni alterni per 1-2 settimane ha aumentato l'attività fagocitaria del sistema reticoloendoteliale (4, 5). L'indice di capacità fagocitaria è risultato significativamente aumentato anche quando la rigenerazione del sistema reticoloendoteliale del topo era stata interrotta da un'iniezione di particelle di carbonio prima che venisse somministrato l'estratto di *A. membranaceus* (4, 5). Estratti della droga hanno accresciuto *in vivo* la risposta anticorpale ad un antigene T-dipendente. Le somministrazioni intravenose di un estratto della droga a topi normali o a topi immunodepressi a seguito del trattamento con ciclofosfamide o con radiazioni o per vecchiaia ha indotto una risposta anticorpale ad un antigene T-dipendente (19). L'aumento di questa risposta è associato ad un incremento nell'attività delle

cellule T-helper sia nei topi normali che in quelli immunodepressi (19). Altri studi *in vivo* condotti su topi immunodepressi con ciclofosfamide hanno ulteriormente dimostrato che gli estratti della radice di *A. membranaceus* possono modulare il sistema immunitario mediante l'attivazione dei macrofagi e dei linfociti della milza (20).

L'attività immunostimolante di *A. membranaceus* è stata associata con la frazione polisaccaridica dell'estratto della radice (4, 13, 19, 21). I polisaccaridi dotati di attività immunostimolante hanno masse molecolari relative di circa 25.000 (14, 18, 19). È stato riportato che una frazione polisaccaridica isolata da *A. membranaceus* ha antagonizzato gli effetti del veleno di cobra sulle funzioni immunitarie di topi e cavie trattati (22). È stato osservato che nelle cavie trattate con il veleno erano diminuiti i livelli del complemento e l'attività fagocitaria dei neutrofili, mentre erano aumentati i granulociti neutrofili. La somministrazione dei polisaccaridi ha antagonizzato questi cambiamenti negli animali trattati con il veleno ma non ha avuto alcun effetto sul gruppo degli animali non trattati (22). Recentemente, un nuovo glicano, chiamato Amem-P, isolato dalla radice dell'*A. membranaceus* ha dimostrato nel test *in vivo* della clearance del carbone di potenziare significativamente l'attività del sistema reticoloendoteliale (13).

È stato documentato che *Radix Astragali* possiede un'attività cardiovascolare. Estratti alcoolici della droga aumentano sia la contrattilità che l'ampiezza delle contrazioni del cuore isolato di rana o di rospo (4). Il trattamento intraperitoneale di cani con la droga non ha prodotto alcun effetto immediato sul ritmo cardiaco, ma 3-4 ore dopo la somministrazione sono stati osservati onde T invertite e bifasiche e intervalli S-T prolungati (4). La somministrazione intravenosa del farmaco ha provocato ipotensione nei conigli, nei cani e nei gatti (4). Inoltre, è stato descritto che saponine isolate dalla droga hanno esercitato un effetto inotropo positivo sui cuori isolati di ratto (23). Le saponine hanno anche diminuito il potenziale a riposo delle cellule del miocardio di ratto in coltura, suggerendo che esse possano esercitare un effetto inotropo attraverso la modulazione dello scambio sodio/potassio regolato dalla pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi (23).

### **Tossicologia**

Non sono stati osservati effetti indesiderati nei topi dopo la somministrazione orale fino a 100 g/kg, una dose diverse centinaia di volte più alta di quella efficace per via orale nell'uomo (4).

### **Farmacologia clinica**

La somministrazione per via orale o intranasale di un estratto acquoso di *A. membranaceus* in 1000 soggetti ha diminuito l'incidenza e abbreviato il decorso del raffreddore (4). Due mesi di somministrazione orale della pianta hanno incrementato significativamente i livelli di IgA e IgG nelle secrezioni nasali di pazienti predisposti al raffreddore (4). Non sono disponibili dettagli su questi studi.

È stato documentato che un estratto della radice di *A. membranaceus* con acqua calda assunto da soggetti umani ha avuto un pronunciato effetto immunostimolante (24). Soggetti adulti trattati con una dose orale di radice di *Astragalus* (15.6 g per persona al giorno per 20 giorni) ha significativamente aumentato le concentrazioni sieriche di IgM, IgE e AMP ciclico (24). Estratti di *A. membranaceus* hanno inoltre dimostrato di stimolare la produzione di interferone, una proteina che esplica un'attività antivirale sia negli animali che nell'uomo in risposta a infezioni virali (21, 25). Un estratto con acqua calda della droga somministrato per via intramuscolare per 3-4 mesi a pazienti con miocardite da coxsackievirus B ha fatto aumentare le cellule natural killer, una risposta questa che è stata mediata tramite l'induzione dell'interferone (15). Inoltre, sia gli interferoni naturali sia quelli ricombinanti hanno aumentato l'attività antivirale di un estratto di *A. membranaceus* (26).

### **Controindicazioni**

Nessuna informazione disponibile.

### **Avvertenze**

Nessuna informazione disponibile.

### **Precauzioni**

#### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

Gli estratti della radice di *A. membranaceus* non sono risultati mutageni nel test di Ames modificato condotto in *Salmonella typhimurium* TA 98 e TA 100 (27). Inoltre, è stato riportato che un estratto acquoso di *A. membranaceus* ha mostrato di essere antimutageno, in quanto ha inibito la mutagenesi indotta da benzo[a]pirene in *Salmonella typhimurium* TA 100 (28, 29).

#### ***Gravidanza: effetti non teratogeni***

Non sono disponibili dati; quindi Radix Astragali non deve essere somministrata durante la gravidanza.

#### ***Allattamento***

La secrezione dei principi attivi della droga nel latte e i loro effetti sul neonato non sono stati studiati; di conseguenza, l'uso della droga durante l'allattamento non è consigliabile.

#### ***Altre precauzioni***

Non sono disponibili informazioni che permettano di stabilire le precauzioni di carattere generale o precauzioni specifiche concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio, l'uso pediatrico e gli effetti teratogeni durante la gravidanza.

### **Reazioni avverse**

Nessuna informazione disponibile.



**Posologia**

Radice: 3-30g/die per uso orale (1).

**Bibliografia**

1. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*. (English ed.) Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 1992.
2. *The pharmacopoeia of Japan XII*. Tokyo, The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1991.
3. Leung A, Foster S. *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics*, 2nd ed. New York, John Wiley, 1996.
4. Chang HM, But PPH, eds. *Pharmacology and applications of Chinese materia medica, Vol. 2*. Singapore, World Scientific Publishing, 1987.
5. Morazzoni P, Bombardelli E. *Astragalus membranaceus* (Fish.) Bge. Milan, Indena, 1994.
6. *Medicina plants in China*, Manila, World Health Organization, 1989 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No.).
7. Hsu HY. *Oriental materia medica, a concise guide*. Long Beach, CA, Oriental Healing Arts Institute, 1986.
8. *Vietnam materia medica*. Hanoi, Ministry of Health, 1972.
9. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, August 8, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
10. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
11. *European pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
12. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
13. Tomoda M et al. A reticuloendothelial system-activating glycan from the roots of *Astragalus membranaceus*. *Phytochemistry*, 1992, 31:63-66.
14. Chu DT, Wong WL, Mavligit GM. Immunotherapy with Chinese medicinal herbs I. Immune restoration of local xenogeneic graft-versus-host reactions in cancer patients by fractionated *Astragalus membranaceus in vitro*. *Journal of clinical laboratory immunology*, 1988, 25:119-123.
15. Yang YZ et al. Effect of *Astragalus membranaceus* on natural killer cell activity and induction of alpha- and gamma-interferon in patients with coxsackie B viral myocarditis. *Chung-hua i hseuh tsa chih* (English Edition), 1990, 103:304-307.
16. Bombardelli E, Pozzi R. Polysaccharides with immunomodulating properties from *Astragalus membranaceus*. *European patent*, 1991, 441:278.
17. Chu DT et al. Fractionated extract of *Astragalus membranaceus*, a Chinese medicinal herb, potentiates LAK cell cytotoxicity generated by a low dose of recombinant interleukin-2. *Journal of clinical laboratory immunology*, 1988, 26:183-187.
18. Chu DT, Wong WL, Mavligit GM. Immunotherapy with Chinese medicinal herbs II. Reversal of cyclophosphamide-induced immune suppression by administration of fractionated *Astragalus membranaceus in vivo*. *Journal of clinical laboratory immunology*, 1988, 25:125-129.
19. Zhou KS, Mancini C, Doria G. Enhancement of the immune response in mice by *Astragalus membranaceus* extracts. *Immunopharmacology*, 1990, 20:225-233.
20. Jin R et al. Immunomodulative effects of Chinese herbs in mice treated with antitumor agent cyclophosphamide. *Yakugaku zasshi*, 1994, 114:533-538.

21. Hou YD et al. Effect of Radix Astragali seu hedysari on the interferon system. *Chinese medical journal*, 1981, 94:35-40.
22. Zhuang MX et al. The effects of polysaccharides of *Astragalus membranaceus*, *Codonopsis pilosula* and *Panax ginseng* on some immune functions in guinea-pigs. *Zhougguo yaoxue zazhi*, 1992, 27:653-655.
23. Wang QL et al. Inotropic action of *Astragalus membranaceus*. Bge. saponins and its possible mechanism. *Zhongguo zhongyao zazhi*, 1992, 17:557-559.
24. Institute of Basic Medical Sciences, The Chinese Academy of Medical Sciences. Immunity parameters and blood cAMP changes in normal persons after ingestion of Radix Astragali. *Chung hua i hvesh t'sa chih*, 1979, 59:31-34.
25. Finter NB. *Interferons and interferon-inducers*. Amsterdam, North Holland, 1973:363.
26. Peng JZ et al. Inhibitory effects of interferon and its combination with antiviral drugs on adenovirus multiplication. *Zhongguo yixue kexueyuan xuebao*, 1984, 6:116-119.
27. Yamamoto H, Mizutani T, Nomura H. Studies on the mutagenicity of crude drug extracts I. *Yakugaku zasshi*, 1982, 102:596-601.
28. Wong BY, Lau BH, Teel RW. Chinese medicinal herbs modulate mutagenesis, DNA binding and metabolism of benzo[a]pyrene. *Phytoterapy research*, 1992, 6:10-14.
29. Liu DX et al. Antimutagenicity screening of water extracts from 102 kinds of Chinese medicinal herbs. *Chung-kuo chung yao tsa chi li*, 1990, 15:617-620.

---

# Fructus Bruceae

## Definizione

Fructus Bruceae consiste nei frutti maturi essiccati di *Bruceae javanica* (L.) Merr. (Simaroubaceae) (1, 2).

## Sinonimi

*Brucea amarissima* Desv. ex Gomes, *B. sumatrana* Roxb., *Gonus amarissimus* Lour., *Lussa amarissima* O. Ktze (2, 3).

## Alcuni nomi comuni

Biji makassar, bulah makassar, Java brucea, k'u-shen-tzu, kho sam, ko-sam, ku-sheng-tzu, nha dàm tùr, raat cha dat, raat dat, ratchadat, sàu dau rùng, xoan rùng, ya tan tzu, ya-dan-zi, yadânzi (1-7).

## Descrizione

Arbusto o piccolo albero, alto 1-3 m; le parti più giovani lievemente pubescenti. Foglie composte paripennate; 5-11 foglioline, ovali-lanceolate, lunghe 5-10 cm e larghe 2-4 cm; apice acuminato, base fortemente cuneata e spesso un poco obliqua; margine seghettato; entrambe le facce densamente pubescenti, specialmente quella inferiore. Fiori minuscoli, purpurei, in numerosi piccoli racemi o grappoli riuniti in pannocchie ascellari. Quattro sepali, connati alla base. Quattro petali, villosi, ghiandolari in punta. Fiori maschili con 4 stami, il pistillo ridotto ad uno stigma; fiori femminili con 4 stami, molto ridotti. Ovario con 4 carpelli liberi. Frutto drupa ovoidale, nera a maturità. Semi schiacciati, rugosi, marrone nerastri (3-5).

## Parte utilizzata: frutto essiccato maturo o seme

Viene considerato frutto anche il nocciolo o seme dopo la rimozione della polpa (3, 4).

## Aspetto

Il frutto è ovoidale, lungo 6-10 mm e con diametro di 4-7 mm. Esternamente nero o marrone, con rughe reticolate in rilievo, a sezione irregolarmente poligonale, con sporgenze da entrambi i lati. Apice acuminato, base che conserva la cicatrice incavata del peduncolo del frutto, guscio duro e fragile. Semi ovoidali, lunghi 5-6 mm, di circa 3-5 mm di diametro, esternamente bianco-giallastri, reticolati; tegumento seminale sottile, cotiledoni bianco-latte e oleosi (1, 3, 4).

### **Proprietà organolettiche**

Leggero odore; sapore molto amaro (1, 4).

### **Esame microscopico**

Il pericarpo polverizzato è marrone. Cellule dell'epidermide poligonali, con contenuto cellulare marrone, cellule parenchimatiche poligonali, fino a 30  $\mu$ m di diametro contenenti gruppi di prismi di ossalato di calcio. Sclereidi subrotonde o poligonali, di 14-38  $\mu$ m di diametro (1).

### **Droga polverizzata**

I semi polverizzati sono bianco-giallastri. Cellule del tegumento seminale poligonali e leggermente allungate. Le cellule dell'endosperma e del cotiledone contengono grani di aleurone (1).

### **Areale di distribuzione**

Indigena in Cina, India, Indonesia e Viet Nam (3, 4).

### **Tests di identificazione**

Esame macroscopico e microscopico (1, 3, 4).

### **Tests di purezza**

#### **Microbiologia**

La ricerca di *Salmonella* sp. nei prodotti contenenti Fructus Bruceae deve fornire esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microorganismi sono riportati qui di seguito (8, 10). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici – non più di  $10^7$ /g; funghi – non più di  $10^5$ /g; *Escherichia coli* – non più di  $10^2$ /g. Preparazioni (capsule) per uso interno: batteri aerobici – non più di  $10^5$ /g; funghi – non più di  $10^4$ /g; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi – non più di  $10^3$ /g; *Escherichia coli* – 0/g.

#### **Materiali organici estranei**

Non più del 2% (2).

#### **Ceneri totali**

Non più del 6,0% (2).

#### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più dello 0,6% (2).

### **Materiali di estrazione solubili in acqua**

Non meno del 18% (2).

### **Materiali di estrazione solubili in etanolo diluito**

Non meno del 26% (2).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in *Fructus Bruceae* non è superiore a 0,05 mg/kg (10). Per altri pesticidi, v. linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (8) e le linee guida dell'OMS sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (11).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito 10 e 0,3 mg/kg, rispettivamente (8).

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (8).

### **Altri tests**

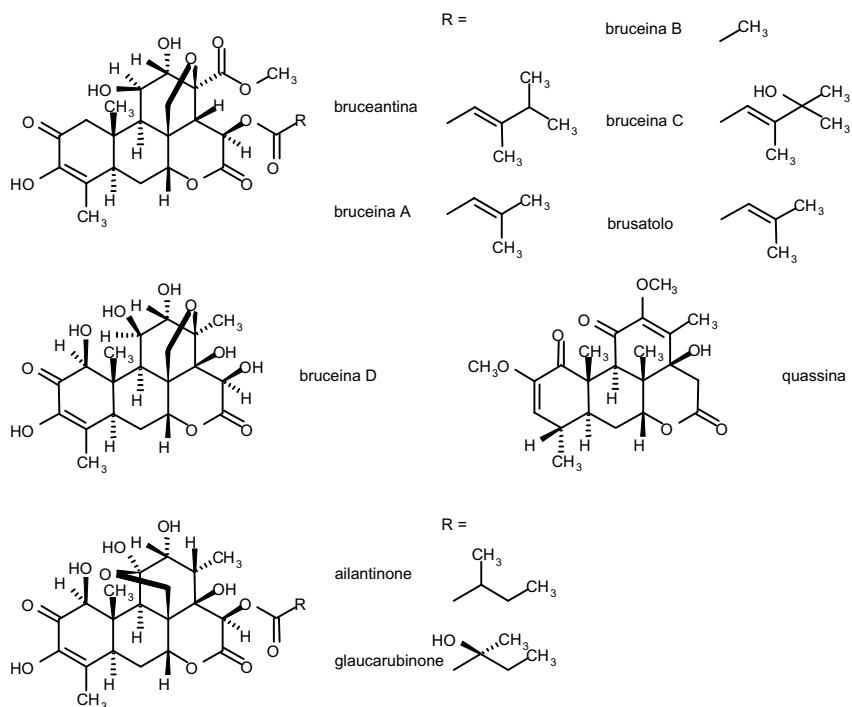
I tests chimici e per umidità devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

### **Saggi chimici**

La droga contiene bruceosidi e relativi quassinoidi. Deve essere effettuata la determinazione quantitativa. La determinazione della concentrazione dei triterpeni quassinoidi deve essere effettuata con un metodo di cromatografia liquida ad alta risoluzione usato per la determinazione del bruceoside A (12).

### **Principali costituenti chimici**

Triterpeni quassinoidi, compresi la bruceantina, il bruceantinolo, il bruceantinoside A, le bruceine A-G e Q, la bruceina E 2-O-β-D-glucoside, il bruceolide, i bruceosidi A-C, il brusatolo, il deidrobruceantinolo, le deidrobruceine A e B, il deidrobrusatolo, la diidrobruceina A, lo yadanzigano, gli yadanzolidi A-D e gli yadanzosidi A-P, che costituiscono i principali metaboliti secondari (13, 14). Le strutture dei più importanti quassinoidi sono riportate nella sottostante figura.



## Forme farmaceutiche

Semi per decozioni o capsule (1, 3, 4). Conservare in contenitori a tenuta d'aria, al riparo dalla luce e dall'umidità (1).

## Usi medicinali

### Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno.

### Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Trattamento della dissenteria amebica e della malaria (1, 3, 14, 15).

### Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

In poltiglia per i brufoli, per il trattamento delle infestazioni da tricocefalo, nematelminti e tenia, della forfora, dei morsi dei millepiedi, delle emorroidi e dell'ingrossamento della milza (3-6). Il seme e l'olio del seme sono stati usati nel trattamento di verruche e calli. (1, 4). Fructus Bruceae è stato usato nel trattamento della trichomoniasi, dei calli e delle verruche (6).

## Farmacologia

### **Farmacologia sperimentale**

#### **Attività antiamebica e antibatterica**

Alcuni studi *in vitro* hanno indicato che gli estratti dei semi di *Brucea javanica* sono degli efficaci antiamebici. In uno di questi studi, un estratto butanologico grezzo di *B. Javanica* è risultato altamente attivo contro l'*Entamoeba histolytica* (16). Questa attività amebicida è stata associata a due composti polari isolati dall'estratto, bruceantina e bruceina C, che sono dei quassinoidi (16). (I quassinoidi di *Brucea* sono attivi contro *E. histolytica* e altri protozoi *in vitro* (17, 18).) I quassinoidi si sono mostrati potenti inibitori della sintesi proteica sia nelle cellule di mammiferi che nei parassiti della malaria ed è stato suggerito che da questo effetto dipenda la loro attività amebicida (17). A seguito di un'altra indagine, il brusatolo, un altro quassinoido isolato dal seme di *B. javanica*, è stato descritto come efficace nel trattamento della dissenteria (19). È stato anche documentato che estratti dai semi di *B. javanica* possiedono attività antibatterica contro *Shigella shiga*, *S. flexneri*, *S. boydii*; *Salmonella lexington*, *Salmonella derby*, *Salmonella typhi* di tipo II, *Vibrio cholerae inaba* e *Vibrio cholerae ogawa* (20).

#### **Attività antimalarica**

Numerosi studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato l'attività degli estratti di Fructus Bruceae contro il plasmodio della malaria. Studi *in vitro* hanno stabilito che la bruceantina, un costituente quassinoido della droga, possiede una significativa attività contro *Plasmodium falciparum* (21, 22). Estratti della droga sono anche risultati attivi *in vitro* contro ceppi di *P. falciparum* cloroquina-resistenti (23, 24) e *in vivo* contro *P. berghei* (topo) (23, 25). Nove costituenti quassinoidi della droga sono risultati attivi *in vitro* contro il ceppo K-1 cloroquina-resistente di *P. falciparum* con valori di IC<sub>50</sub> pari a 0,046-0,0008 mg/mL (23). Quattro di tali composti sono risultati anche attivi *in vivo* contro le infezioni da *P. berghei* nel topo a seguito di somministrazione orale (23) e tre fra questi, le bruceine A-C, hanno esibito *in vitro* un'attività comparabile con quella del farmaco antimalarico meflochina (24). Il bruceolide, un altro quassinoido costituente di *B. javanica*, è risultato efficace anche *in vivo* (topo) contro *P. berghei* ed è stato descritto come molto più efficace della cloroquina (25). Un recente screening condotto *in vitro* per individuare quassinoidi attivi contro vari protozoi ha rivelato che la bruceina D e il brusatolo hanno un'attività inibitoria molto selettiva nei confronti di *P. falciparum* (17).

Quassinoidi isolati da *B. javanica* hanno dimostrato di esplicare un'attività citotossica *in vitro* (17, 26, 27). La bruceantina è stata sottoposta a sperimentazioni cliniche di fase I, ma non è stata osservata alcuna regressione della malattia nei pazienti affetti da tumore (28, 29).

#### **Farmacologia clinica**

Gli estratti del frutto di *Brucea javanica* sono stati usati in clinica per il trattamento della dissenteria amebica (14, 15). Queste indagini hanno indicato che nella dissenteria gli estratti di *Brucea* sono meno efficaci dell'emetina (14, 15).

## **Controindicazioni**

Fructus Bruceae non deve essere somministrato a bambini o a gestanti (6).

## **Avvertenze**

Nessuna informazione disponibile.

## **Precauzioni**

### ***Gravidanza: effetti teratogeni e non teratogeni***

Non sono disponibili dati. I prodotti contenenti Fructus Bruceae non devono essere somministrati in gravidanza.

### ***Allattamento***

L'escrezione dei principi attivi della droga nel latte e i loro effetti sui lattanti non sono stati studiati; di conseguenza, questa droga non deve essere somministrato alle donne che allattano.

### ***Uso pediatrico***

Il Fructus Bruceae non deve essere somministrato a bambini piccoli (6).

### ***Altre precauzioni***

Non sono disponibili informazioni che permettano di stabilire precauzioni di carattere generale o precauzioni specifiche concernenti carcinogenesi, mutagenesi o effetti sulla fertilità; interazioni con farmaci o interazioni con tests di laboratorio.

## **Reazioni avverse**

Sono stati riportati alcuni casi di anafilassi a seguito di applicazione topica dei frutti di *B. javanica* (30).

## **Posologia**

Dose giornaliera per il trattamento dell'amebiasi, 4-16 g come decotto o polvere in tre dosi distinte per 3-7 giorni (3); per il trattamento della malaria, 3-6 g in tre dosi distinte dopo i pasti per 4 o 5 giorni (3).

## **Bibliografia**

1. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed). Guangzhou, Guangdong Science and Tecnology Press, 1992.
2. *Materia medika Indonesia*, Jilid I Jakarta, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia, 1977.
3. *Medicinal plants in Viet Nam*. Manila. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, 1990 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 3).
4. *Medicinal plants in China*, Manila, World Health Organization, 1989, (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 2).



5. Keys JD. *Chinese herbs, their botany, chemistry and pharmacodynamics*, Rutland, VT, CE Tuttle, 1976.
6. Hsu HY. *Oriental materia medica, a concise guide*. Long Beach, CA, Oriental Healing Arts Institute, 1986.
7. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, August 8, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of chemical Abstracts Services).
8. *Quality control methods of medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
9. *Deutsches, Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
10. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
11. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
12. Chi H, Wang YP, Zhou TH. Determination of the anticancer drug bruceoside A in the Chinese drug, Yadanzi (*Brucea javanica* Merr.). *Journal of chromatography*, 1991, 543:250-256.
13. Polonsky J. Quassinoid bitter principles, II. In: Herz W et al., eds. *Progress in the chemistry of organic natural products*, Vol. 47. Berlin, Springer-Verlag, 1972.
14. Tang W, Eisenbrand G. *Chinese drugs of plant origin, chemistry, pharmacology and use in traditional and modern medicine*. Berlin, Springer-Verlag, 1992:207-222.
15. Steak EA. *The chemotherapy of protozoan diseases, Vol. 1*. Washington, DC, US Government Printing Office, 1972.
16. Keene AT et al. *In vitro* amoebicidal testing of natural products, Part. I. Methodology. *Planta medica*, 1986, 52:278-285.
17. Wright CW et al. Quassinoids exhibit greater selectivity against *Plasmodium falciparum* than against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* or *Toxoplasma gondii* *in vitro*. *Journal of eukaryotic microbiology*, 1993, 40:244-246.
18. Wright CW et al. Use of microdilution to assess *in vitro* antiamoebic activities of *Brucea javanica* fruit, *Simarouba amara* stem, and a number of quassinoids. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1988, 32:1725-1729.
19. Sato Y, Hasegawa M, Suto N. Identity of brusatol and yatansin, an antidysenteric agent. *Agricultural and biological chemistry*, 1980, 44:951-951.
20. Wasuwat S et al. Study on antidysentery and antidiarrheal properties of extracts of *Brucea amarissima*. Bangkok, Applied Science Research Center of Thailand, 1971:14 (Research Project Report 17/10, 2).
21. O'Neill MJ et al. Plants as sources of antimalarial drugs. *in vitro* antimalarial activities of some quassinoids. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1986, 30:101-104.
22. Ayudhaya T et al. Study on the *in vitro* antimalarial activity of some medicinal plants against *Plasmodium falciparum*. *Bulletin of the Department of Medical Sciences (India)*, 1987, 9:33-38.
23. O'Neill MJ. Plants as sources of antimalarial drugs, Part 4. Activity of *Brucea javanica* fruits against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* *in vitro* and against *Plasmodium berghei* *in vivo*. *Journal of natural products*, 1987, 50:41-48.
24. Pavanand K et al. *In vitro* antimalarial activity of *Brucea javanica* against multi-drug resistant *Plasmodium falciparum*. *Planta medica*, 1986, 2:108-111.
25. Ngo VT et al. Effectiveness of *Brucea sumatrana* plant against malaria. *Duoc hoc*, 1979, 4:15-17.

26. Darwish FA, Evan FJ, Phillipson JD. Cytotoxic bruceolides from *Brucea javanica*. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1979, 31:10.
27. Ohnishi S et al. Bruceosides D, E and F, three new cytotoxic quassinoid glycosides from *Brucea javanica*. *Journal of natural products*, 1995, 58:1032-1038.
28. Liessmann J et al. Phase I study on Bruceantin administered on a weekly schedule. *Cancer treatment report*, 1981, 65:883-885.
29. Bedikian AY et al. Initial clinical studies with bruceantin, *Cancer treatment report*, 1979, 63:1843-1847.
30. Zheng GQ et al. A report on three cases of anaphylaxis caused by external application of the fruit of *Brucea javanica*. *Bulletin of the Chinese materia medica*, 1986:11-12.

---

# Radix Bupleuri

## Definizione

Radix Bupleuri consiste nella radice essiccata di *Bupleurum falcatum* L. o *B. falcatum* L. var. *scorzonerifolium* (Willd.) Ledeb. (Apiaceae) (1, 2).

## Sinonimi

*Bupleurum chinense* D.C. e *B. scorzonerifolium* Willd. sono state considerate come specie differenti (1), ma sono in effetti sinonimi di *B. falcatum* L. var. *scorzonerifolium* (3). Le Apiaceae sono anche chiamate Umbelliferae.

## Alcuni nomi comuni

Beichaihu, bupleurum root, ch'ai hu, chaifu, chaihu, chaiku-saiko, Chinese thorowax root, juk-siho, kara-saiko, mishima-saiko, nanchaihu, northern Chinese thorowax root, radix bupleur, saiko, shi ho, shoku-saiko, wa-saiko, Yama-saiko (1-5).

## Descrizione

Pianta erbacea perenne alta fino a 1 m; base legnosa e rizoma ramificato. Fusto sottile, flessuoso, ramificazione espansa. Foglie basali lanceolate, lamina superiormente larga, inferiormente ristretta in un picciuolo, 7 nervature, apice acuto, mucronato; foglie intermedie e superiori da lineari a lanceolate, gradatamente più corte, falcate, 7-9 nervature, base leggermente amplessicaule, apice acuminato. Involucro costituito da 1-3 piccole brattee o assente. Raggi in numero di 5-8. Involucretto costituito da 5 piccole bratteole con 3 venature, più corte dell'ombrelletta fiorita. Peduncoli più corti dei frutti. Frutto oblungo, lungo 3-4 mm, vallecole con 3 vitte (4-6).

## Parte utilizzata: radice essiccata

### Aspetto

Radice singola o ramificata, forma a lungo cono o colonnare, di 10-20 cm di lunghezza, 0,5-1,5 cm di diametro; talvolta con resti del fusto sulla corona; esternamente da marrone chiaro a marrone e talvolta con profonde rughe; superficie spesso spezzata e fratturata, piuttosto fibrosa (2).

### **Proprietà organolettiche**

Odore caratteristico, da lievemente aromatico a rancido; sapore lievemente amaro (1, 2).

### **Esame microscopico**

La sezione trasversale rivela spesso delle estese fenditure trasversali nella corteccia, il cui spessore raggiunge un terzo o la metà del raggio; la corteccia è disseminata di un gran numero di canali secretori schizogeni intercellulari di 1,5-3,5 cm di diametro; vasi allineati radialmente o disposti in maniera scalare nello xilema con gruppi di fibre sparsi; nella corona anche il midollo contiene canali secretori; cellule del parenchima piene di granuli di amido e contenenti alcune goccioline lipidiche. Granuli di amido costituiti da granuli semplici, 2-10 µm di diametro, o granuli composti (2).

### **Droga polverizzata**

Informazione non disponibile. Descrizione da stabilire da parte delle competenti autorità nazionali.

### **Areale di distribuzione**

Indigena nel Nord dell'Asia, nel Nord della Cina e in Europa (4, 6).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico e microscopico (1, 2), determinazione microchimica delle saponine (1, 2) e analisi cromatografica su strato sottile per le saponine triperiteniche con riferimento alle saikosaponine (2).

### **Tests di purezza**

#### **Microbiologia**

In Radix Bupleuri, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (7-9). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici – non più di 10<sup>7</sup>/g; funghi – non più di 10<sup>5</sup>/g; *Escherichia coli* – non più di 10<sup>2</sup>/g.

#### **Chimica**

Contiene saponine triterpeniche (saikosaponine). Il livello quantitativo deve essere determinato in accordo con le norme nazionali, ma, in base ai dati di letteratura, non deve essere inferiore all'1,5%.

#### **Materiali organici estranei**

Non più del 10% di fusti e di foglie (2). Non devono essere presenti radici di *B. longiradiatum* Turcz., che sono tossiche (1, 5). Non più dell'1% di altre sostanze estranee (2).

**Ceneri totali**

Non più del 6.5% (2).

**Ceneri insolubili negli acidi**

Non più del 2% (2).

**Materiali di estrazione solubili in etanolo diluito**

Non meno dell'11% (2).

**Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in *Radix Bupleuri* non è superiore a 0,05 mg/kg (9). Per altri pesticidi, v.le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (7) e le linee guida dell'OMS sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (10).

**Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito 10 e 0,3 mg/kg, rispettivamente (7).

**Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (7).

**Altri tests**

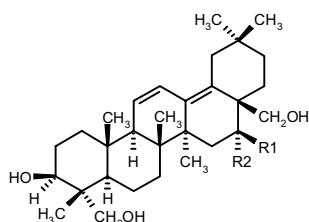
I tests per l'umidità e per materiali di estrazione solubili in acqua devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

**Saggi chimici**

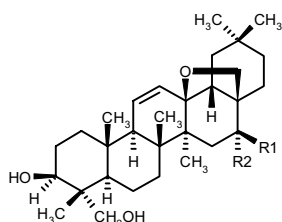
Determinazione delle saicosaponine totali mediante analisi colorimetrica (11) e cromatografia liquida ad alta risoluzione per le saicosaponine A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> e D (12, 13).

**Principali costituenti chimici**

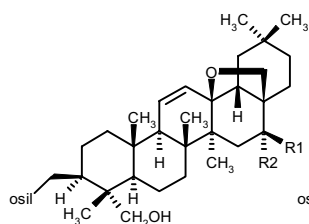
I principali costituenti sono rappresentati dalle saponine triterpeniche, incluse le saicosaponine A, B<sub>1-4</sub>, D, E, F e H e da composti strutturalmente correlati, incluse le saicogenine A-G (5, 14). Sono stati isolati dalla radice di *B. falcatum* anche due polisaccaridi biologicamente attivi, i blupeurani 2IIb e 2IIc, (15, 16). Le strutture più rappresentative delle saicosaponine sono illustrate nella figura a pagina 70.



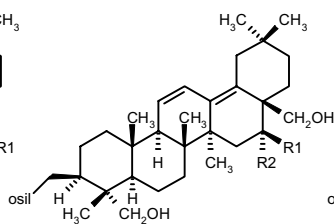
saicogenina A R1 = OH, R2 = H  
saicogenina D R1 = H, R2 = H



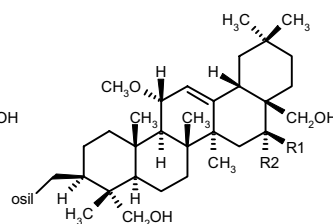
saicogenina F R1 = OH, R2 = H  
saicogenina G R1 = H, R2 = OH



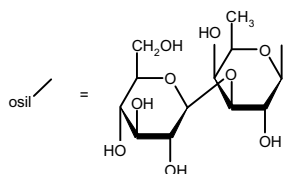
saicosaponina A R1 = OH, R2 = H  
saicosaponina D R1 = H, R2 = OH



saicosaponina B<sub>1</sub> R1 = OH, R2 = H  
saicosaponina B<sub>2</sub> R1 = H, R2 = OH



saicosaponina B<sub>3</sub> R1 = OH, R2 = H  
saicosaponina B<sub>4</sub> R1 = H, R2 = OH



3-O-β-D-glucopiranosil-β-D-fucopiranosil

o

3-O-β-D-glucopiranosil-6-deossi-β-D-galattopiranosil

## Forme farmaceutiche

Decotto (5). Conservare la droga in ambiente secco, protetto da tarme, luce e umidità (1, 2).

## Usi medicinali

### Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno.

### Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi della medicina tradizionale

Tattamento della febbre, del dolore e delle infiammazioni associate all'influenza e al raffreddore (1, 2, 5). La droga viene usata anche come analgesico per il trattamento di dolori diffusi del torace e delle regioni ipcondriache e dell'amennorea (1). Gli estratti sono stati usati per il trattamento dell'epatite cronica, della sindrome nefritica e delle malattie autoimmuni (1, 5).

**Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici**

Trattamento della sordità, delle vertigini, del diabete, delle ferite e del vomito (5).

**Farmacologia**

**Farmacologia sperimentale**

**Attività antipiretica e analgesica**

Un certo numero di studi *in vivo* ha confermato l'attività antipiretica di Radix Buplerum nel trattamento di febbri indotte negli animali. La somministrazione orale di un decotto di *Bupleurum* (5g/kg) a conigli con febbre indotta dal calore ha diminuito la temperatura corporea fino ai livelli normali entro 1,5 ore (5). Un'iniezione sottocutanea di una soluzione acquosa dell'estratto etanolico della radice di *Bupleurum* (2,2 mL/kg, 1,1g di droga/mL) ha ridotto significativamente la febbre in conigli infettati con *Escherichia coli* (17).

La somministrazione per via orale di saicosaponine ai ratti ha determinato un effetto ipotermico e antipiretico (5). Inoltre, la somministrazione intraperitoneale dell'olio essenziale (300 mg/kg) o di saponine (380 e 635 mg/kg) isolate dalle radici di *B. Chinense* (*B. falcatum*) ha efficacemente diminuito nei topi la febbre indotta dal lievito (18). La somministrazione per via orale di 200-800 mg/kg di una frazione saponinica grezza di saponine ha prodotto nei topi un effetto sedativo, analgesico e antipiretico, ma non sono stati osservati né un effetto anticonvulsivante né una riduzione del tono muscolare (14). Le saicosaponine sono ritenute i principali costituenti ad attività antipiretica degli estratti di Radix Bupleuri.

L'attività analgesica degli estratti di *Blupeurum* è anche avvalorata da studi *in vivo*. Iniezioni di un estratto grezzo di *Bupleurum* o della sapogenina A pura hanno inibito le convulsioni indotte da acido acetico somministrato ai topi per via intraperitoneale (5). Le saicosaponine sembrano essere i costituenti ad attività analgesica della droga. La somministrazione per via intraperitoneale di una frazione saponinica ottenuta da *B. Chinense* (*B. falcatum*) ha prodotto nei topi un marcato effetto analgesico sul dolore indotto con elettroshock (5). Inoltre, è stato documentato che saicosaponine somministrate per via orale hanno prodotto un effetto analgesico nei topi (test della pinzatura della coda) (5).

**Effetti sedativi**

Studi *in vivo* hanno anche confermato l'effetto sedativo di Radix Bupleuri. È stato riportato che sia la frazione saicosaponinica grezza che la saicogenina A esercitano un significativo effetto sedativo (5). Studi *in vivo*, effettuati con il test del rotarod, hanno dimostrato che l'effetto sedativo delle saicosaponine nel topo (200-800 mg/kg) è simile a quello indotto dal meprobamato (100 mg) (5). La somministrazione orale di saicosidi estratti da *B. chinense* (*B. falcatum*) o di saicosaponina A ha anche dimostrato di prolungare il sonno indotto da ciclobarbital (5). Inoltre, la somministrazione per via intraperitoneale di saicogenina A ha inibito la performance dei topi al rotarod e ha antagonizzato gli effetti stimolanti della metamfetamina e della caffeina (5).

### **Attività antiinfiammatoria**

L'attività antinfiammatoria di Radix Bupleuri è stata ampiamente dimostrata da studi *in vivo*. La somministrazione intraperitoneale di una frazione saponinica, dell'olio volatile o di un estratto grezzo di *B. chinense* (*B. falcatum*) ha significativamente inibito l'edema indotto dalla carragenina nella zampa del ratto (5). Le saicosaponine sono i costituenti della droga ad attività antiinfiammatoria (19, 20). La somministrazione orale di una frazione saicosaponinica di *B. falcatum* (2g/kg) ha inibito l'edema indotto nella zampa del ratto da destrano, serotonina o olio di croton (5, 21). Lo studio delle correlazioni struttura-attività ha rivelato che le saicosaponine A e D possiedono entrambe attività antinfiammatoria, mentre la saicosaponina C non la possiede (22). La potenza dell'attività antinfiammatoria delle saicosaponine è simile a quella del prednisolone (5).

### **Attività immunomodulatrice**

Studi *in vitro* hanno dimostrato che un estratto con acqua calda della radice di *B. falcatum* aumenta la risposta anticorpale e inibisce la trasformazione dei linfociti indotta da mitogeni (23). È stato trovato che un polisaccaride pectico acido, il bupleurano 2IIb, isolato dalla radice di *B. falcatum* è un potente induttore del legame fra immunocomplesso e macrofagi (24). L'attività di questo polisaccaride sembra dipendere dalla sua capacità di accrescere le funzioni del recettore Fc dei macrofagi. Lo studio ha dimostrato che il legame dei complessi glucosio ossidasi-antiglucosio ossidasi (un modello di immunocomplesso) ai macrofagi peritoneali murini viene stimolato dal trattamento con il polisaccaride (24). Il bupleurano 2IIb sembra sovraregolare in maniera dose-dipendente l'espressione dei recettori FcRI e FcRII dislocati sulla superficie dei macrofagi (25). La sovraregolazione del recettore Fc da parte del bupleurano 2IIb dipende da un incremento del calcio intracellulare e dall'attivazione della calmodulina (25). Solamente la saicosaponina D ha dimostrato di aumentare *in vitro* l'espressione del recettore Fc elicitata dal tioglicollato nei macrofagi peritoneali di topo (26). Questa attività sembra dovuta alla traslocazione del FcR dall'interno alla superficie delle cellule. Studi *in vitro* con la saicosaponina D hanno dimostrato che questo composto è in grado di controllare bidirezionalmente la crescita dei linfociti T stimolata dalla concanavalina A, dall'anticorpo monoclonale anti-CD3 e dallo ionoforo del calcio A23187 in presenza di forbole 12-miristato 13-acetato (27). La saicosaponina D ha anche promosso la produzione di interleuchina-2 e l'espressione del suo recettore, così come la trascrizione del gene C-fos (28). I risultati di questo studio suggeriscono che la saicosaponina D eserciti il suo effetto immunostimolante modificando le funzioni dei linfociti T (28).

### **Attività antiulcera**

L'attività antiulcera di Radix Bupleuri è stata dimostrata sia *in vivo* sia *in vitro*. È stato riportato che una frazione polisaccaridica di un estratto con acqua calda della radice di *B. falcatum* è in grado di inibire significativamente nei topi l'ulcerogenesi indotta da acido cloridrico o da etanolo (15). La frazione polisaccaridi-



ca BR-2 (100 mg/Kg) possiede una potente attività antiulcera simile a quella del sucralfato (100 mg/kg) (29). Sempre la frazione BR-2 ha protetto significativamente i topi e i ratti dall'insorgenza di una varietà di lesioni gastriche in tests quali quelli delle ulcere indotte da stress per immersione in acqua e delle ulcere da legatura del piloro (29). È stato inoltre trovato che, per somministrazione orale, intraperitoneale o sottocutanea, la frazione BR-2 è efficace contro le lesioni gastriche indotte da acido cloridrico e da etanolo, suggerendo che questa sostanza agisca sia localmente che sistemicamente (29). Il meccanismo dell'azione antiulcera appare dovuto a un rinforzamento della barriera protettiva mucosale così come a un'azione inibente la secrezione acida e della pepsina (30). Anche le saponine isolate dalla radice di *B. falcatum* hanno dimostrato di possedere una debole attività antiulcera nel modello dell'ulcera indotta da legamento del piloro (30).

### **Attività epatoprotettrice**

Le saponine grezze di *B. falcatum*, somministrate per via orale ai ratti ad una dose giornaliera di 500 mg/kg per 3 giorni, hanno normalizzato le funzioni del fegato come ha dimostrato la determinazione dei livelli sierici della fosfatasi alcalina in ratti trattati con tetracloruro di carbonio (31). Il trattamento dei ratti con saicosaponine 2 ore prima della somministrazione di D-galattosamina ha inibito l'aumento dei livelli sierici dell'aspartato aminotransferasi e dell'alanina aminotransferasi provocato dal danno inferto ai tessuti epatici (31). Viceversa, le saicosaponine non hanno avuto effetto sull'incremento dei livelli sierici dell'alanina aminotransferasi e sulla cirrosi sperimentale causati nei ratti dall'intossicazione con tetracloruro di carbonio (32).

### **Farmacologia clinica**

#### **Attività antipiretica**

L'attività antipiretica di *B. chinense* (*B. falcatum*) è stata investigata in pazienti con febbre causata da raffreddore, influenza, malaria e polmonite (5). In uno studio clinico su 143 pazienti trattati con il prodotto vegetale, la febbre è diminuita entro le 24 ore nel 91% dei casi di influenza e nell'87.9% dei casi di raffreddore (5, 33). In un altro studio, 40 pazienti con febbre di origine patologica hanno avuto una significativa diminuzione della febbre (1-2 °C), ma l'effetto antipiretico di Radix Bupleuri è risultato passeggero se non in combinazione con una terapia antibiotica (5, 34).

### **Controindicazioni**

Nessuna informazione disponibile.

### **Avvertenze**

Radix Bupleuri causa sonnolenza se utilizzata in dosi elevate (5); di conseguenza, i pazienti devono essere prudenti quando usano un veicolo a motore o operano con macchine pericolose.

## **Precauzioni**

### **Interazioni con farmaci**

L'uso di alcool, sedativi e altri depressivi del sistema nervoso centrale in concomitanza con la somministrazione di Radix Bupleuri può causare effetti sedativi sinergici. Nessuno studio clinico ha valutato questa possibile interazione; tuttavia, i pazienti devono essere messi in guardia dall'assunzione della droga insieme ad alcool, sedativi o altri farmaci noti per deprimere il sistema nervoso centrale.

### **Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità**

Gli estratti metanolici di *B. chinense* (*B. falcatum*) non sono risultati mutageni nel test di Ames modificato condotto con *Salmonella typhimurium* TA 98 e Ta 100, in presenza o in assenza di omogeneizzato di fegato di ratto S-9 (35, 36). Inoltre, estratti con acqua calda di *Bupleurum* hanno dimostrato di esercitare un'attività antimutagena nella mutagenesi indotta da AFB1 nel sistema *Salmonella typhi*/microsomi di mammiferi nel topo (test di Ames) (ceppo TA 98) e nel test *in vivo* dell'aberrazione cromosomica in cellule di midollo osseo di topo e del micronucleo di eosinofili del midollo osseo di topo (37). Esiste una segnalazione che un estratto con acqua calda di *B. falcatum* ha aumentato l'attività mutagena del Trp-P-1 in presenza di S9 in *Salmonella typhimurium* (38).

### **Gravidanza: effetti teratogeni e non teratogeni**

Non sono disponibili dati; di conseguenza, *B. falcatum* non deve essere somministrato durante la gravidanza.

### **Allattamento**

L'escrezione dei principi attivi della droga nel latte e i loro effetti sui lattanti non sono stati studiati; di conseguenza, *Bupleurum* non deve essere somministrato alle donne che allattano.

### **Uso pediatrico**

Non sono disponibili indicazioni dell'OMS riguardo la somministrazione del farmaco ai bambini.

### **Altre precauzioni**

Non sono disponibili informazioni che permettano di stabilire le precauzioni di ordine generale o precauzioni specifiche concernenti interazioni con farmaci e tests di laboratorio.

### **Reazioni avverse**

Sensazione di lieve spossatezza, sedazione e sonnolenza sono stati riportati come reazioni collaterali frequenti (5). È stato anche segnalato che dosi elevate inducono diminuzione dell'appetito, flatulenza e rigonfiamento addominale.

Sono stati documentati anche tre casi di reazioni allergiche in pazienti cui erano state praticate iniezioni intramuscolari del medicamento (5).

## Posologia

Generalmente, dosi giornaliere di 3-9 g (1).

## Bibliografia

1. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed). Gaungzhou, Gaungdong Science and technology Press, 1992.
2. *The Pharmacopoeia of Japan XII*. Tokyo, The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1991.
3. Wolf H. Umbelliferae-Apioideae-Bupleurum, Trinia et reliqceae Ammineae hecteroclitae. In:Engler A, ed. *Pflanzenreich IV*. Leipzig, Verlag von Wilhelm Engel-mann, 1910.
4. Keys JD. T. *Chinese herbs, their botany, chemistry and pharmacodynamics*. Rutland, VT, CE Tuttle, 1976.
5. Chang HM, But PPH, eds. *Pharmacology and applications of Chinese meteria medica, Vol. 2*. Singapore, World Scientific Publishing, 1987.
6. Nasir E. Umbelliferae. In: Nasir E, Ali SI, eds. *Flora of West Pakistan*. Karachi, Pakistan, Stewart Herbarium, 1972:60.
7. *Quality control methods of medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
8. *Deutsches Arzneibuch 1996 Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
9. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
10. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
11. Hiai S et al. A simultaneous colorimetric estimation of biologically active and inactive saikosaponins in *Bupleurum falcatum* extracts. *Planta medica*, 1976, 29:247-257.
12. Shimizu K, Amagaya S, Ogihara Y. Separation and quantitative analysis of saikosaponins by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 1986, 268:85-91.
13. Han DS, Lee DK. Separation and determination of saikosaponins in Bupleuri Radix with HPLC. *Korean journal of pharmacognosy*, 1985, 16:175-179.
14. Tang W, Eisenbrand G, eds. *Chinese drugs of plant origins, chemistry, pharmacology and use in traditional and modern medicine*. Berlin, Springer-Verlag, 1992.
15. Yamada H. Purification of anti-ulcer polysaccharides from the roots of *Bupleurum falcatum*. *Planta medica*, 1991, 57:555-559.
16. Yamada H, Hirano M, Kiyoara H. Partial structure of an anti-ulcer pectic polysaccharide from roots of *Buplerum falcatum* L. *Carbohydrate research*, 1991, 219:173-192.
17. Zhu Y. *Pharmacology and applications of Chinese medicinal materials*. Beijing, People's Medical Publishing House, 1958.
18. Zhou ZC et al. *Chinese pharmaceutical bulletin*, 1979, 14:252 (article in Chinese).
19. Yamamoto M, Kumagai A, Yamamura Y. Structure and actions of saikoaponins isolated from *Bupleurum falcatum* L. I. Anti-inflammatory action of saikoaponins. *Arzneimittel-Forschung*, 1974, 25:1021-1023.
20. Abe H et al. Pharmacological actions of saikoaponins isolated from *Buplerum falcatum*. 1. Effects of saikoaponins on liver function. *Planta Medica*, 1980, 40:366-372.
21. Shibata M et al. Pharmacological studies on the Chinese crude drug saiko, *Bupleurum falcatum*. *Hoshi yakka daigaku kiyo*, 1974, 16:77.

22. Shibata S. Medicinal chemistry of triterpenoid saponins and sapogenins. *Proceedings of the 4<sup>th</sup> Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices*. Bangkok, Mahidol University, 1981:59-70.
23. Mizoguki Y et al. Effects of saiko on antibody response and mitogen-induced lymphocyte transformation *in vitro*. *Journal of medical and pharmaceutical society for WAKAN-YAKU*, 1985, 2:330-336.
24. Matsumoto T et al. The pectic polysaccharide from *Bupleurum falcatum* L. enhances immune-complexes binding to peritoneal macrophages through Fc receptor expression. *International journal of immunopharmacology*, 1993, 15:683-693.
25. Yamada H. Pectic polysaccharides from Chinese herbs-structure and biological activity. *Carbohydrate polymers*, 1994, 25:269-276.
26. Matsumoto T, Yamada H. Regulation of immune complex binding of macrophages by pectic polysaccharide from *Bupleurum falcatum* L. - pharmacological evidence for the requirement of intracellular calcium/calmodulin on Fc receptor up-regulation by bupleuran 2iib. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1995, 47:152-156.
27. Ushio Y, Abe H. Effects of saikosaponin-D on the functions and morphology of macrophages. *International journal of immunopharmacology*, 1991, 13:493-499.
28. Kato M et al. Characterization of the immunoregulatory action of saikosaponin D. *Cellular immunology*, 1994, 159:15-25.
29. Sun XB, Matsumoto T, Yamada H. Effects of a polysaccharide fraction from the roots of *Bupleurum falcatum* L. on experimental gastric ulcer models in rats and mice. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1991, 43:699-704.
30. Shibata M et al. Some pharmacological studies on the crude drugs possessing anti-inflammatory properties of the *Bupleurum* and the leaves of fig. *Shoyakugaku zasshi*, 1976, 30:62-66.
31. Arichi S, Konishi H, Abe H. Studies on the mechanism of action of saikosaponin. I. Effects of saikosaponin on hepatic injuri induced by D-galactosamine. *Kanzo*, 1978, 19:430-435.
32. Zhao MQ et al. Preventive and therapeutic effects of glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and saikosides on experimental cirrhosis in rats. *Yao hseh hseh pao*, 1983, 18:325-331.
33. Nanjing Medical College. *Encyclopedia of Chinese materia medica*, Vol. 2. Shanghai, Shanghai People's Publishing House, 1978:3763.
34. Wuxi First People's Hospital. *Wuxi yiyao [Wuxi medical journal]*, 1973, 1:42 (article in Chinese).
35. Yamamoto H, Mizutani T, Nomura H. Studies on the mutagenicity of crude drug extracts. I. *Yiakugaku zasshi*, 1982, 102:596-601.
36. Sakai Y et al. Effects of medicinal plant extracts from Chinese herbal medicines on the mutagenic activity of benzo[a]pyrene. *Mutation research*, 1988, 206:327-334.
37. Liu DX. Antimutagenicity screening of water extracts from 102 kinds of Chinese medicinal herbs. *Chung-kuo tung yao tsa chih*, 1990, 15:640-642.
38. Niikawa M et al. Enhancement of the mutagenicity of TRP-P-1, TRP-P-2 and benzo[alpha]pyrene by Bupleuri radix extract. *Chimical and pharmaceutical bulletin*, 1990, 38:2035-2039.

---

# Herba Centellae

## Definizione

Herba Centellae consiste nella parte aerea essiccata o nella pianta intera, essiccata, di *Centella asiatica* (L.) Urban. (Apiaceae) (1, 5).

## Sinonimi

*Centella coriacea* Nannfd., *Hydrocotyle asiatica* L., *Hydrocotyle lunata* Lam. e *Trisanthus cochinchinensis* Lour. (1, 3, 6). Le Apiaceae sono chiamate anche Umbelliferae.

## Alcuni nomi comuni

Artaniyae-hindi, Asiatic pennywort, barmanimuni, barmi, bhram buti, boa-bok, bodila-ba-dinku, bokkudu, brahma manduki, brahmi ghi, brahmi-buti, brahmi, bua bok, bua-bok, centella, chhota mani-muni, chi-hsueh-ts'ao, ghi brahmi, ghod tapre, ghodtapre, ghortapre, gotu kola, gotukola, herba pegagan, herba kakikuda, hydrocotyle, hydrocotyle asiatique, idrocotile, imsen korokla, Indian pennywort, Indian water navelwort, Indischer Wassernabel, karinga, karivana, kudangal, luei gong gen, lièn tièn tháo, mandooka parni, mandukaparni, mandukparni, manimuni, marsh pepperwort, matoyahuhu, matoyahuhu, mrang-khua, mtwigahuwu, pa-na-e-khaa-doh, phác chèn, phaknok, phalwaen, rau má, saraswathiaaku, takip-kohol, thalkuri, thankuni, thol-kuri, tilkushi, titjari, tono'itahi, tsubo-kusa, tungchian, vallari, valla-rei, vitovitolenge, water pennywort, waternavel, yahon-yahon, yerba de chavos (3-11).

## Descrizione

Esile pianta erbacea strisciante, radicante a livello dei nodi. Foglie di 1,3-6,3 cm di diametro, orbicolari reniformi, più o meno concave, intere, crenate o lobulate, glabre; piccioli della foglia lunghi 2-5 cm; peduncolo largo circa 6 mm, spesso 2-3-connati; peduncoli fiorali nulli; brattee piccole, che abbracciano i fiori; infiorescenza costituita da un'ombrella semplice, recante 1-5 fiori, sessili, bianchi o rossastri; frutto piccolo, compresso, lungo 8 mm con mericarpi più lunghi che larghi, ricurvi, arrotondati alla sommità, con 7-9 coste, coste secondarie prominenti quanto quelle primarie, superficie reticolata fra le coste; pericarpo molto inspessito; seme compresso lateralmente (1, 4, 7)

## **Parte utilizzata: parte aerea o pianta intera**

### **Aspetto**

Esile pianta erbacea. Fusti lunghi, prostrati, emergenti dall'ascella fogliare di un rizoma verticale, filiformi, spesso rossastri, con lunghi internodi e radicanti a livello dei nodi; foglie sottili, dotate di lunghi piccioli, provenienti in gran numero dal rizoma e da 1 a 3 da ciascun nodo dei fusti aerei; di 1,3-6,3 cm di diametro, orbicolari-reniformi, più o meno incavate, intere, crenate o lobulate, glabre; piccioli molto variabili in lunghezza, 7,5-15 cm o più, scanalati; stipole corte, andate ai peduncoli in modo da formare una base guainante (4, 5).

### **Proprietà organolettiche**

Colore verde grigiastro; odore caratteristico; sapore lievemente agrodolce (4, 5).

### **Esame microscopico**

Verde grigiastro con stomi su entrambe le facce della foglia, da 28 a 30  $\mu\text{m}$ , per la maggior parte di tipo paracitico. Parenchima a palizzata bistratificato, da 45 a 25  $\mu\text{m}$ ; parenchima di riempimento formato da circa 3 strati di cellule con numerosi spazi intercellulari, alcune contenenti cristalli di ossalato di calcio; la regione della nervatura centrale della foglia mostra 2 o 3 strati di cellule parenchimatice senza cloroplasti; il picciolo mostra un'epidermide con pareti interne inspessite; collenchima formato da 2 o 3 strati di cellule; un'ampia zona di parenchima; 7 fasci vascolari entro la zona parenchimatice, di cui 2 esterni e 5 formano il filamento centrale; vasi di 15-23  $\mu\text{m}$  di diametro. Alcune cellule parenchimatice contengono cristalli di ossalato di calcio. Frutti con epidermide composta da cellule poligonali, tricomi simili a quelli delle foglie, strutture laminari costituite da cellule allungate dello strato di rivestimento, fasci di stretti vasi anulati e cellule parenchimatice che contengono grandi prismi isolati di ossalato di calcio (4).

### **Areale di distribuzione**

La pianta è indigena nelle regioni più calde di entrambi gli emisferi, inclusi l'Africa, l'Australia, la Cambogia, l'America Centrale, la Cina, l'Indonesia, la Repubblica Democratica Popolare del Laos, il Madagascar, le Isole del Pacifico, il Sud America, la Thailandia, il meridione degli Stati Uniti d'America e il Vietnam. È presente in abbondanza soprattutto nelle aree paludose dell'India, della Repubblica Islamica dell'Iran, del Pakistan e dello Sri Lanka fino a un'altitudine di circa 700 m (1, 4, 6, 8, 10, 11).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico e microscopico; tests microchimici per determinare la presenza di triterpeni e zuccheri riducenti (1, 4).

## **Tests di purezza**

### **Microbiologia**

Nei prodotti di Herba Centellae, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (12, 14). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici – non più di  $10^7$ /g; funghi – non più di  $10^5$ /g; *Escherichia coli* – non più di  $10^2$ /g. Preparazioni per uso interno: batteri aerobici – non più di  $10^5$ /g o mL; funghi - non più di  $10^4$ /g o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi – non più di  $10^3$ /g o mL; *Escherichia coli* – 0/g o mL.

### **Materiali organici estranei**

Non più del 2% (4).

### **Ceneri totali**

Non più del 19% (2, 3).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non meno del 6% (2).

### **Materiali di estrazione solubili in acqua**

Non meno del 6% (2, 3).

### **Materiali di estrazione solubili in alcool**

Non meno del 9,5% (2, 3).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in Herba Centellae non è superiore a 0,05 mg/kg (14). Per altri pesticidi, vedi le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (12) e le linee guida dell'OMS sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (15).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito 10 e 0,3 mg/kg, rispettivamente (12).

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (12).

### Altri tests di purezza

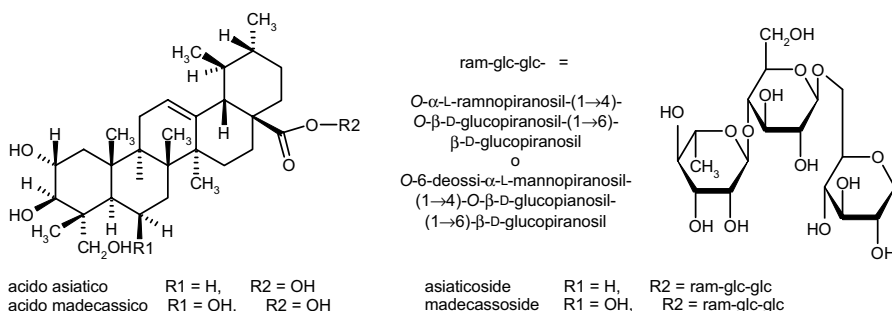
I tests chimici e i tests per le interazioni con farmaci e l'umidità devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

### Saggi chimici

La droga contiene non meno del 2% di glicosidi di esteri triterpenici (asiaticoside e madecassioside) (10). La determinazione dell'asiaticoside e dei glicosidi di esteri triterpenici correlati va effettuata mediante cromatografia su strato sottile (16) e analisi spettroscopica (17).

### Principali costituenti chimici

I principali costituenti chimici in *Herba Centellae* sono i triterpeni acido asiatico e acido madecassico e i glicosidi degli esteri triterpenici da loro derivati, asiaticoside e madecassoside (8, 10, 11).



### Forme farmaceutiche

Droga essiccata per infusioni (18); preparazioni galeniche per somministrazione orale (10). Polvere o estratto (in formulazione liquida o in pomata) per applicazioni topiche (1, 4). Confezionare in contenitori ben chiusi e impermeabili alla luce.

### Usi medicinali

#### Usi avvalorati da dati clinici

Trattamento di ferite, ustioni, ulcere della pelle e prevenzione delle lesioni cheiloidi e ipertrofiche (10, 18-21). Estratti della pianta sono stati impiegati per trattare ustioni di secondo e terzo grado (19). Estratti sono stati utilizzati per uso topico con lo scopo di accelerare la cicatrizzazione, particolarmente in casi di ferite croniche post-chirurgiche e post-traumatiche (19). Estratti sono stati somministrati per via orale per il trattamento di ulcere gastroduodenali provocate dallo stress (19).

#### Usi descritti nelle Farmacopie e nei sistemi di medicina tradizionale

È stato descritto l'uso di *Herba Centella* per il trattamento delle ulcere leprotiche e delle malattie della circolazione venosa (5, 6, 8, 10, 22).



Alcuni studi suggeriscono che Herba Centella possa causare la regressione delle infiltrazioni infiammatorie nel fegato dei pazienti cirrotici (10, 23). Sono necessarie ulteriori sperimentazioni per confermare questi dati.

### **Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici**

Terapia dell'albinismo, dell'anemia, dell'asma, della bronchite, della cellulite, del colera, del morbillo, della costipazione, delle dermatiti, della diarrea, delle vertigini, della dissenteria, della dismenorrea, della disuria, dell'epistassi, dell'epilessia, dell'ematemesi, delle emorroidi, dell'epatite, dell'ipertensione, dell'itterizia, della leucorrea, della nefrite, delle malattie nervose, delle nevralgie, dei reumatismi, del vaiolo, della sifilide, del mal di denti, dell'uretrite e delle varici; usato anche come antipiretico, analgesico, antinfiammatorio e "tonico cerebrale" (4, 5, 7). Sono state usate pomate per il trattamento di contusioni, fratture composte e distorsioni e della foruncolosi (7).

## **Farmacologia**

### **Farmacologia sperimentale**

Si ritiene che l'attività farmacologica di *Centella asiatica* sia dovuta a svariati costituenti saponinici, fra cui l'asiaticoside, l'acido asiatico e l'acido madecassico (10). Ciascuno di questi composti ha stimolato *in vitro* la produzione di collagene I umano, una proteina coinvolta nella cicatrizzazione delle ferite (24). È stata documentata in colture monostrato di fibroblasti del prepuzio anche la stimolazione della sintesi del collagene indotta da un estratto di Herba Centellae (25). L'asiaticoide ha accelerato la guarigione di ferite superficiali post-chirurgiche e di ulcere stimolando un più rapido processo di cicatrizzazione (21). Nella pelle di maiale, l'asiaticoide ha stimolato *in vitro* l'epidermide attivando le cellule dello strato malpighiano e mediante cheratinizzazione (26). L'applicazione topica di asiaticoside ha favorito la cicatrizzazione delle ferite nei ratti e ha significativamente aumentato l'elasticità della pelle di nuova formazione (21, 27).

Gli estratti di *C. asiatica* e in particolare l'asiaticoside, il loro maggiore estere triterpenico glicosilico, sono efficaci nel trattamento delle cicatrici ipertrofiche e cheloidi (21). È stato documentato che l'asiaticoide diminuisce la fibrosi nelle ferite, prevenendo in questo modo la formazione di nuove cicatrici (21). Il meccanismo d'azione sembra essere duplice: aumento della sintesi del collagene e dei mucopolisaccaridi acidi e inibizione della fase infiammatoria delle cicatrici ipertrofiche e cheloidi. È stato anche proposto che l'asiaticoide possa interferire nella formazione delle cicatrici mediante l'aumento dell'attività dei miofibroblasti e del collagene immaturo (21).

Estratti di Herba Centellae hanno efficacemente curato nell'uomo ulcere gastroduodenali provocate dallo stress (10, 28). La somministrazione orale di estratti di *C. asiatica* ha determinato nei ratti la riduzione dose-dipendente delle ulcerazioni gastriche indotte dallo stress e l'attività antiulcera è risultata simile a quella della

famotidina (29). Il meccanismo d'azione sembra essere associato all'attività depressiva del sistema nervoso centrale esercitata da *C. asiatica* per via dell'incremento della concentrazione del GABA (acido  $\gamma$ -amminobutirrico) nel cervello (29).

Un estratto della droga con etanolo al 70% somministrato intraperitonealmente ai topi ha esercitato un'attività anticonvulsivante (30).

### **Farmacologia clinica**

Negli studi clinici, un estratto di *C. asiatica* in unguento all'1% o in polvere al 2% ha accelerato la guarigione delle ferite (31). Una formulazione contenente come principale ingrediente l'asiaticoide ha prodotto la guarigione del 64% delle ferite infette e l'atonìa cronica o ricorrente che erano risultate resistenti ai trattamenti convenzionali (21). In uno studio clinico aperto, il trattamento con una formulazione galenica contenente l'89,5% di *C. asiatica* di 20 pazienti con ferite infette e atonia cronica o ricorrente ha provocato la guarigione del 64% e il miglioramento di un altro 16% delle lesioni studiate (20). L'applicazione locale di un estratto della droga su ustioni di secondo e terzo grado ha accelerato la guarigione, prevenendo la retrazione e la tumefazione causati dall'infezione e inibendo inoltre la formazione di cicatrici ipertrofiche (11).

Ventidue pazienti con ulcerazioni croniche infette della pelle sono stati trattati con una crema contenente l'1% di un estratto di *C. asiatica* (32). Tre settimane dopo il trattamento, 17 pazienti sono risultati completamente guariti mentre la dimensione delle ulcerazioni è risultata diminuita nei restanti 5 pazienti (32). Un'altra sperimentazione con la stessa crema ha fornito analoghi risultati (33). È stato descritto che un estratto standardizzato di *Herba Centellae* ha curato in sperimentazioni cliniche l'*ulcus cruris* (ulcere non dolorose della gamba) (34, 35). In un studio in doppio cieco non sono stati osservati in pazienti con *ulcus cruris* effetti significativi sul processo di cicatrizzazione dopo trattamento orale con asiaticoide (36).

La somministrazione orale di *C. asiatica* o di asiaticoide e di capsule di cloruro di potassio ha dimostrato di essere efficace come il dapsona in pazienti affetti da lebbra (37). L'applicazione di una crema contenente la sostanza vegetale ha fornito risultati migliori rispetto al placebo in uno studio controllato condotto su 90 pazienti con lesioni leprotiche perforate alle gambe (11, 22, 38).

Sperimentazioni cliniche hanno dimostrato l'attività antiulcera della droga per somministrazione orale (28, 39, 40). Quindici pazienti affetti da ulcere peptiche e duodenali sono stati trattati con un estratto titolato di *Herba Centellae* (60,0 mg/persona). Il 93% circa dei pazienti ha avuto un oggettivo miglioramento dei sintomi e il 73% delle ulcere è risultato cicatrizzato all'osservazione endoscopica e radiologica (28).

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia terapeutica di *Herba Centellae* nel trattamento di varie malattie del circolo venoso (11). La dilatazione delle vene e lo stato edematoso sono risultati significativamente ridotti rispetto ai controlli in pazienti affetti da insufficienza venosa trattati con un estratto titolato della droga (41).

## Controindicazioni

Allergia alle piante della famiglia delle Apiaceae.

## Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

## Precauzioni

### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

L'asiaticoide è stato implicato come possibile cancerogeno della pelle nei roditori a seguito di ripetute applicazioni topiche (42). Sono necessarie ulteriori sperimentazioni per avvalorare questa ipotesi.

### ***Altre precauzioni***

Non sono disponibili informazioni che permettano di stabilire le precauzioni di carattere generale o precauzioni specifiche concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio, gli effetti teratogeni o non teratogeni in gravidanza, l'allattamento o l'uso pediatrico.

## Reazioni avverse

Dermatiti allergiche da contatto sono state associate all'uso topico di *C. asiatica* (21, 43, 44). Tuttavia, ulteriori indagini hanno rivelato che queste reazioni possono essere dovute ad altri ingredienti presenti nelle preparazioni (45).

## Posologia

Dose orale: 0,33-0,68 g o per infusione orale di un corrispondente tre volte al giorno (4-6).

## Bibliografia

1. *African pharmacopoeia*, 1<sup>st</sup> ed Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
2. *Materia medika Indonesia*, Jilid I. Jakarta, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia, 1977.
3. *Vietnam materia medica*. Hanoi, Ministry of Health, 1972.
4. *The Indian pharmaceutical codex. Vol. 1 Indigenous drugs*. New Delhi, Council of Scientific & Industrial Research, 1953.
5. *British herbal pharmacopoeia, Part. 2*. London, British Herbal Medicine Association, 1979.
6. Iwu MM. *Handbook of African medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993.
7. *Medicinal plants in Viet Nam*. Manila, World Health Organization, 1990 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 3).
8. Tyler VE, Brady LR, Robbers JE, eds. *Pharmacognosy*, 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.
9. *Medicinal plants of India, Vol. 1*. New Delhi, Indian Council of Medical Research, 1976.
10. Karting T. Clinical applications of *Centella asiatica* (L.) Urb. In: Craker LE, Simon JE, eds. *Herbs, Spices, and medicinal plants: recent advances in botany, horticulture, and pharmacology, Vol. 3*. Phoenix, AZ, Oryx Press, 1988:145-173.

11. Farnsworth NR, Bunyapraphatsara N, eds. *Thai medicinal plants*. Bangkok, Prachachon, 1992.
12. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
13. *Deutsches Arzneibuch 1996 Vol2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
14. *European pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
15. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
16. Meng ZM, Zheng YN. Determination of asiaticosides contained in sanjinplan. *Zhongguo yaoke daxue xuebao*, 1988, 19:205-206.
17. Castellani C, Marai A, Vacchi P. The *Centella asiatica*. *Bolletín chimica farmacia*, 1981, 120:570-605.
18. Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30<sup>th</sup> ed. London, Pharmaceutical Press, 1993:756.
19. Gravel JA. Oxigen dressings and asiaticoside in the treatment of burns. *Laval medicine*, 1965, 36:413-415.
20. Bosse JP et al. Clinical study of a new antikeloid agent. *Annals of plastic surgery*, 1979, 3:13-21.
21. Morisset R et al. Evaluation of the healing activity of Hydrocotyle tincture in the treatment of wounds. *Phytotherapy research*, 1987, 1:117.
22. Chaudhuri S et al. Use of common Indian herb Mandukaparni in the treatment of leprosy (preliminary report). *Journal of the Indian Medical Association*, 1978, 70:177-180.
23. Darnis F et al. Use of titrated extract of *Centella asiatica* in chronic hepatic disorders. *Semaine hospitalaux de Paris*, 1979, 55:1749-1750.
24. Bonte F et al. Influence of asiatic acid, madecassic acid, and asiaticoside on human collagen I synthesis. *Planta medica*, 1994, 60:133-135.
25. Marquart FX et al. Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by triterpene extracted from *Centella asiatica*. *Connective tissue research*, 1990, 24:107-120.
26. May A. The effect of asiaticoside on pig skin in organ culture. *European journal of pharmacology*, 1968, 4:177-181.
27. Roser H, Blumenthal A, McCallum J. Effect of asiaticoside on wound healing in the rat. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 1972, 125:279.
28. Shin HS et al. Clinical trials of madecassol (*Centella asiatica*) on gastrointestinal ulcer patients. *Korean journal of gastroenterology*, 1982, 14:49-56.
29. Chatterjee TK, Chakraborty A, Pathak M. Effects of plant extract *Centella asiatica* L. on cold restraint stress ulcer in rats. *Indian journal of experimental biology*, 1992, 30:889-891.
30. Adesina SK. Studies on some plants used as anticonvulsants in Amerindian and African traditional medicine. *Fitoterapia*, 1982, 53:147-162.
31. Kiesewetter H. Erfahrungsbericht über die Behandlung von Wunden mit Asiaticosid (Madecassol). *Wiener medizinische Wochenschrift*, 1964, 114:124-126.
32. Boiteau P, Ratsimamanga AR. Asiaticoside extracted from *Centella asiatica*, its therapeutic uses in healing of experimental of refractory wounds, leprosy, skin tuberculosis, and lupus. *Therapie*, 1956, 11:125-149.
33. Boiteau P, Ratsimamanga AR. Cicatrizants of vegetable origin and biostimulins. *Bulletin de la Société Scientifique de CASSI*, 1957, 32:28.
34. Huriez C. Action of the titrated extract of *Centella asiatica* in the cicatrization of leg ulcers (10mg tablets). Apropos of 50 cases. *Lille medicale*, 1972, 17(Suppl. 3):574-579.

35. Bourde C, Bourde J. The place of cicatrizing agents in leg ulcers. *Semaine des hôpitaux de Paris*, 1952, 2:105-113.
36. Mayall RC et al. Ulceras troficas-Acbo cicatricial do extrato titulado da *Centella asiatica*. *Review of Brazilian medicine*, 1975, 32:26-29.
37. Chakrabarty T, Deshmukh S. *Centella asiatica* in the treatment of leprosy. *Science and culture*, 1976, 42:573.
38. Nebout M. Résultats d'une essai controlé de l'extrait titre de *Centella asiatica* (E.T.C.A.) (I) dans une population lepreuse presentant des maux perforants plantaires. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1974, 67:471-478.
39. Rhee JC, Choi KW. Clinical effect of the titrated extract of *Centella asiatica* (madecassol) on peptic ulcer. *Korean journal of gastroenterology*, 1981, 13:35-40.
40. Cho KH et al. Clinical experiences of madecassol (*Centella asiatica*) in the treatment of peptic ulcer. *Korean journal of gastroenterology*, 1981, 13:49-56.
41. Lythgoe B, Trippett S. Derivatives of *Centella asiatica* used against leprosy. Centelloside. *Nature*, 1949, 163:259-260.
42. Laerum OD, Iversen OH. Reticuloses and epidermal tumors in hairless mice after topical skin applications af cantharidin and asiaticoside. *Cancer reserach*, 1972, 32:1463-1469.
43. Izu R et al. Allergic contact dermatitis from a cream containing *Centella asiatica* extract. *Contact dermatitis*, 1992, 26:192-193.
44. Danese P, Carnevali C, Bertazzoni MG. Allergic contact dermatitis due to *Centella asiatica* extract. *Contact dermatitis*, 1994, 31:201.
45. Hausen BM. *Centella asiatica*, (Indian pennywort), an effective therapeutic but a weak sensitizer. *Contact dermatitis*, 1993, 29:175-179.

---

# Flos Chamomillae

## Definizione

Flos Chamomillae consiste nei capolini essiccati di *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (Asteraceae) (1, 4).

## Sinonimi

*Matricaria chamomilla* L., *M. recutita* L., *M. suaveolens* L. (3).

Nella maggior parte dei formulari e dei manuali, *Matricaria chamomilla* L. è considerato il nome corretto della specie. Tuttavia, secondo le International Rules of Botanical nomenclature, *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert è il nome corretto legittimo di questa specie (5). Le Asteraceae sono chiamate anche Compositae.

## Alcuni nomi comuni

Baboonig, babuna, babunah camomile, babunj, bunga, bunga kamil, camamilla, camomile, chamomile, camomilla, chamomille allemande, campomilla, chamomille commune, camomille sauvage, fleurs de petite camomille, flos chamomillae, german chamomile, hungarian chamomile, Kamille, Kamillen, kamitsure, kamiture, manzanilla, manzanilla chiquita, manzanilla comun, manzanilla dulce, matricaire, matricaria flowers, pin heads, sweet false chamomille, sweet feverfew, wild chamomile (3, 6-9).

## Descrizione

Pianta erbacea annuale; 10-30 cm di altezza, con fusti eretti, ramificati con foglie alterne, tripennatosette le inferiori e bipennatosette le superiori, entrambi i tipi con lobi praticamente filiformi; il capolino (fino a 1,5 cm di diametro) comprende 12-20 fiori ligulati bianchi, periferici intorno ad un ricettacolo conico cavo sul quale sono inseriti numerosi fiori gialli tubulosi (fiori del disco); l'infiorescenza è circondata da un involucreo embriacato appiattito; frutto piccolo, liscio, giallastro (3, 7, 10).

## Parte utilizzata: capolini

### Aspetto

Flos Chamomillae consiste nei capolini conici, ciascuno recante pochi fiori bianchi ligulati e numerosi fiori tubulosi o del disco da arancio giallastri a giallo pallidi su ricettacoli conici, stretti e cavi con un corto peduncolo; fiori del disco perfetti e privi di pappo; fiori periferici pistillati, bianchi, con 3 denti e 4 venature;

involucro emisferico, composto da 20-30 brattee embricate, oblanceolate e pubescenti; peduncoli da marrone chiaro a giallo verdastro scuro, solcati longitudinalmente, più o meno contorti e lunghi fino a 2,5 cm; acheni più o meno obovoidi con 3- 5 coste poco rilevate; pappo mancante, o sottile corona membranosa (7, 11).

### **Proprietà organolettiche**

Odore piacevole, aromatico; sapore aromatico e leggermente amaro (1, 3).

### **Esame microscopico**

Ricettacolo e bratteole con canali secretori schizogeni; fasci vascolari con fibre floematiche; vasi spiralati, anulati e reticolati ma punteggiati; assenti le cellule lignificate alla base degli ovari; quasi tutte le parti dei fiori recano peli ghiandolari di tipo composto con piede corto, biseriato e testa slargata formata da molti strati ognuno di due cellule; ovario con bande longitudinali di piccole cellule a mucillagi; stigma con papille allungate all'apice; grani di polline sferici o triangolari, con numerose spine corte (3).

### **Droga polverizzata**

Flos Chamomillae polverizzata è di colore variante dal giallo verdastro al marrone giallastro; numerosi granuli di polline echinati, di 18- 25 µm di diametro; frammenti di corolla gialla o bianca, con piccole cellule epidermiche poligonali, con pareti dritte o lievemente ondulate, talvolta papillose e talvolta recanti peli ghiandolari di tipo composto; frammenti dello strato meccanico dell'antera; frammenti dall'ovario con peli ghiandolari e file di piccole cellule a mucillagini; frammenti verdi del parenchima dell'involucro; stigma con papille; cellule degli acheni con perforazioni scalariformi nelle pareti; frammenti di fasci fibrovascolari con vasi spiralati, anulati e reticolati e fibre sclerenchimatice; frammenti delle brattee dell'involucro con epidermide con stomi ellittici fino a 30 µm di lunghezza, anche vasi e fibre; occasionalmente fibre dei fusti; piccoli agglomerati di cristalli di ossalato di calcio, fino a 10 µm di diametro; frammenti di parenchima lignificato dei filamenti e occasionali frammenti dei vasi (3, 7, 10).

### **Areale di distribuzione**

La pianta è indigena nel Nord Europa e cresce spontanea nelle regioni dell'Europa Centrale; è particolarmente abbondante soprattutto nell'Europa Orientale. Si trova anche in Asia, nelle regioni mediterranee del Nord Africa e negli Stati Uniti d'America. È coltivata in molti paesi. (3, 7-13).

### **Tests di identificazione**

La droga viene identificata mediante le caratteristiche macroscopiche e microscopiche e cromatografia su strato sottile (1-3).

## **Tests di purezza**

### **Microbiologia**

Nei prodotti di Flos Chamomillae, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (1, 14, 15). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici – non più di  $10^7/g$ ; funghi – non più di  $10^5/g$ ; *Escherichia coli* – non più di  $10^2/g$ . Preparazioni per uso interno: batteri aerobici – non più di  $10^5/g$  o mL; funghi – non più di  $10^4/g$  o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi – non più di  $10^3/g$  o mL; *Escherichia coli* – 0/g o mL. Preparazioni per uso esterno: batteri aerobici – non più di  $10^2/g$  o mL; funghi – non più di  $10^2/g$  o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi – non più di  $10^1/g$  o mL.

### **Materiali organici estranei**

Non più del 10% di steli e non più del 2% di prodotti organici estranei (3). Nessun capolino di *Anthemis cotula* L. o di *A. nobilis* L. (7).

### **Ceneri totali**

Non più del 13% (2).

### **Ceneri insolubili in acidi**

Non più del 4% (11).

### **Umidità**

Non più del 12% (12).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo di residui di aldrina e di dieldrina in Flos Chamomillae non è superiore a 0,05 mg/kg (1). Per gli altri pesticidi, vedi le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (14) e le linee guida dell'OMS sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (16).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito 10 e 0,3 mg/kg, rispettivamente (14).

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, vedi le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (14).



**Altri tests**

I tests chimici e i tests per i materiali di estrazione solubili in etanolo diluito e solubili in acqua devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

**Saggi chimici**

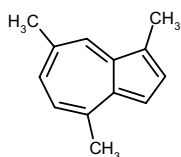
Contiene non meno dello 0,4% v/p di olio essenziale (1-3). Il contenuto totale di olio volatile deve essere determinato con i metodi descritti in farmacopea.

Cromatografia su strato sottile (1, 2) e gas-liquida dei costituenti dell'olio volatile e cromatografia liquida ad alta risoluzione per i flavonoidi (18, 19).

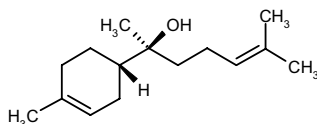
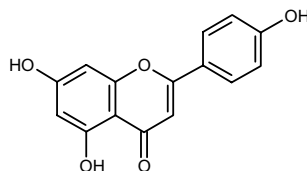
**Principali costituenti chimici**

Flos Chamomillae contiene un olio essenziale (0,4-1,5%) intensamente colorato di blu per via del contenuto in camazulene (1-15%).

Gli altri principali costituenti comprendono l' $\alpha$ -bisabololo e i sesquiterpeni correlati (fino al 50% dell'olio). L'apigenina e i relativi glicosidi flavonoidi costituiscono fino all'8% della droga (peso secco) (10, 18).



camazulene

(-)- $\alpha$ -bisabololo

apigenina

**Forme farmaceutiche**

Capolini seccati, estratto fluido (1:1 in alcool al 45%), tinture e altri preparati galenici (11). Conservare in contenitori ben chiusi e protetti dalla luce (1, 3).

**Usi medicinali****Usi avvalorati da dati clinici****Uso interno**

Trattamento sintomatico di disturbi digestivi come dispepsia, gonfiore epigastrico, digestione difficoltosa e flatulenza (3, 7, 8, 10, 11, 20, 21). Le infusioni dei fiori di camomilla sono state usate per il trattamento dell'irrequietezza e nei casi d'insonnia dovuta a disturbi nervosi (21, 22).

**Uso esterno**

Infiammazione e irritazione della pelle e delle mucose (screpolature della pelle, contusioni, assideramento e punture di insetti) (10, 23), comprese le irritazioni e le infezioni della bocca e delle gengive e le emorroidi (10, 11, 20, 21, 23).

## **Inalazione**

Rimedio sintomatico delle irritazioni del tratto respiratorio dovute al raffreddore (24).

## **Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale**

Coadiuvante nel trattamento di infiammazioni lievi del tratto gastrointestinale (24).

## **Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici**

Come agente antibatterico e antivirale, emetico ed emmenagogo. Viene anche usata per alleviare l'affaticamento degli occhi e per trattare infezioni delle vie urinarie e la diarrea (13).

## **Farmacologia**

### **Farmacologia sperimentale**

Sia l'estratto di camomilla che l'(-)- $\alpha$ -bisabololo hanno dimostrato di possedere un'attività anti-peptica *in vitro* (25, 26). Un estratto idroalcolico di camomilla ha inibito la crescita di *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans* del gruppo B e *Streptococcus salivarius* e ha esercitato un effetto battericida *in vitro* contro *Bacillus megatherium* e *Leptospira icterohaemorrhagiae* (27). L'olio volatile di camomilla ha inibito *in vitro* anche *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* (28). Gli estratti di camomilla hanno inibito *in vitro* sia la cicloossigenasi che la lipossigenasi (29) e di conseguenza la produzione di prostaglandine e di leucotrieni, i noti induttori dell'infiammazione. Sia il bisabololo che il bisabololo ossido hanno dimostrato di inibire la 5-lipossigenasi, ma il bisabololo si è rivelato il più attivo dei due composti (30). Numerosi studi *in vivo* hanno dimostrato l'effetto antiinfiammatorio della droga. L'effetto antiinfiammatorio degli estratti di camomilla, dell'olio essenziale e dei singoli costituenti è stato valutato nella febbre indotta dal lievito nel ratto e nell'eritema provocato dalla luce ultravioletta nella cavia (31). I principali costituenti antiinfiammatori e spasmolitici della camomilla sembrano essere i composti terpenici matricina, camazulene, (-)- $\alpha$ -bisabololo ossidi A e B e (-)- $\alpha$ -bisabololo (32-39). Mentre la matricina e il (-)- $\alpha$ -bisabololo sono stati isolati dalla pianta, il camazulene è in realtà un artefatto che si forma durante il riscaldamento dei fiori quando viene preparato un infuso o prodotto l'olio essenziale (10). L'effetto antiinfiammatorio di questi composti è stato dimostrato in vari modelli animali (30), come l'inibizione dell'edema indotto dalla carragenina nella zampa del ratto, sebbene la loro attività sia risultata un po' inferiore a quella della salicilammide (39). Nel modello murino della dermatite indotta dall'olio di croton, l'applicazione topica sia dell'estratto totale di camomilla che solo della frazione flavonoidica è stata molto efficace nel ridurre l'infiammazione (34). L'apigenina e la luteolina sono risultate molto più attive dell'indometacina e del fenilbutazone (34). La

potenza decresce nel seguente ordine: apigenina > quercetina > miricetina > apigenina-7-glucoside > rutina (34). L'attività spasmolitica della camomilla è stata attribuita all'apigenina, all'apigenina-7-O-glucoside (10, 36) e al (-)- $\alpha$ -bisabololo, che hanno dimostrato un'attività simile a quella della papaverina (10, 35).

L'applicazione intradermica di una formulazione liposomale di apigenina-7-glucoside ha inibito in modo dose-dipendente l'infiammazione della pelle indotta nei ratti dalla xantina ossidasi e dal cumene idroperossido (38).

La somministrazione intraperitoneale nei topi di un infuso liofilizzato di camomilla ha diminuito la motilità basale, le attività esplorativa e motoria e ha potenziato il sonno indotto da exobarbital (40). Questi risultati dimostrano che nei topi la camomilla deprime il sistema nervoso centrale (40).

### ***Farmacologica Clinica***

Uno studio in doppio cieco sugli effetti terapeutici di un estratto di camomilla nella riepitelizzazione e nell'asciugamento di ferite essudative provocate da abrasione della pelle ha mostrato una diminuzione statisticamente significativa della dimensione delle ferite e una loro tendenza ad asciugarsi (41).

In altri studi clinici, l'applicazione topica di estratti di camomilla in una base cremosa è risultata più efficace dell'idrocortisone allo 0,25% nel ridurre l'infiammazione della pelle (42). In uno studio multicentrico internazionale, la camomilla formulata in crema è stata confrontata con idrocortisone allo 0,25%, con fluocortin butilestere allo 0,75% e con bufexamac al 5% nel trattamento di eczemi alle estremità (42). La crema a base di camomilla ha dimostrato di essere efficace come l'idrocortisone e superiore agli altri due trattamenti, ma non è stata effettuata alcuna analisi statistica dei risultati. È stato anche trovato che le preparazioni di camomilla sono benefiche nel trattamento delle mucositi provocate da radiazioni alla testa e al collo e da chemioterapia sistemica (43).

### **Controindicazioni**

La Camomilla è controindicata nei pazienti con nota sensibilità o allergia alle Asteraceae (Compositae), così come alle erbe infestanti, astri e crisantemi (21).

### **Avvertenze**

Nessuna informazione disponibile.

### **Precauzioni**

#### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

Non sono stati osservati effetti mutagenici nei ceppi TA 97a, TA 98, TA 100 e TA 104 di *Salmonella typhimurium*, con o senza attivazione metabolica (44).

#### ***Gravidanza: effetti teratogeni***

Nessun effetto avverso riscontrato *in vivo* (45).

### **Altre precauzioni**

Non sono disponibili informazioni che permettano di stabilire precauzioni di carattere generale o precauzioni più specifiche concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio, gli effetti non teratogenici durante la gravidanza, l'allattamento o l'uso pediatrico.

### **Reazioni avverse**

La presenza di lattoni nelle preparazioni a base di Flos Chamomillae può causare reazioni allergiche nei soggetti sensibili e sono stati descritti casi di dermatite da contatto dovuta a tali preparazioni (46-48). Deve essere notato che specificatamente alla camomilla è stato attribuito un numero molto limitato di reazioni allergiche (49). Anche i casi descritti di reazioni anafilattiche insorte a seguito dell'assunzione di Flos Chamomillae sono pochi (50, 52).

### **Posologia**

#### **Uso interno**

Dosi di capolini per gli adulti: quantità giornaliera media 2-8 g 3 volte al giorno (7, 8, 11); 1-4 mL 3 volte al giorno di estratto fluido 1:1 con etanolo al 45% (6, 11). Dosi di capolini per i bambini: 2 g 3 volte al giorno; dose singola di 0,6-2 mL di estratto fluido (etanolo al 45-60%) (11). La camomilla non deve essere usata per i bambini al di sotto dei 3 anni.

#### **Uso esterno**

Per compresse, sciacqui e gargarismi: infuso al 3-10% (30-100 g/L) o estratto fluido all'1% o tintura al 5% (11). Per lavacri: 5 g per L di acqua o 0,8 g /L di estratto alcoolico. Per preparazioni semisolide: estratti idroalcoolic corrispondenti al 3-10% (30-100 g/kg) della droga. Per vaporizzazioni: 6 g della droga o 8 g di estratto alcoolico per litro di acqua calda (11).

### **Bibliografia**

1. *European pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
2. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapharm, 1996.
3. *African pharmacopoeia*, 1<sup>st</sup> ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
4. *Estra farmakope Indonesia*. Jakarta, Cetakan Kedua, Hal 152, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia, 1974.
5. Rauschert S. Nomenklatorische Probleme in der Gattung *Matricaria* L. *Folia geobotanica phytotaxonomica*, 1990, 9:249-260.
6. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, August 8, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
7. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakiston, 1950.
8. *The Indian Pharmaceutical Codex. Vol. 1. Indigenous drugs*. New Delhi, Council of Scientific & Industrial Research, 1953.

9. Leung A, Foster S. *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics*, 2<sup>nd</sup> ed. New York, John Wiley, 1996.
10. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
11. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1990.
12. *Polish pharmacopoeia*. Warsaw, 1965.
13. Tyler VE, Brady LR, Robbers JE, eds. *Pharmacognosy*, 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.
14. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
15. *Deutsched Arzneibuch 1996 Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
16. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
17. Carle R, Fleischhauer I, Fehr D. Qualitätsbeurteilung von Kamillenölen, *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1987, 127:2451-2457.
18. Dölle B, Carle R, Müller W. Flavonoidbestimmung in Kamillenextraktpräparaten. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1985, 125(Suppl.I):14-19.
19. Redaelli C, Formentini L, Santaniello E Reversed-phases high-performance liquid chromatography analysis of apigenin and its glucosides in flowers of *Matricaria chamomilla* and chamomille extracts. *Planta medica*, 1981, 42:288-292.
20. Carle R, Isaac O. Die Kamille-Wirkung and Wirksamkeit. *Zeitschrift für Phytotherapy*, 1987, 8:67-77.
21. Carle R, Gomaa K. Chamomille: a pharmacological and clinical profile. *Drugs of today*, 1992, 28:559-565.
22. Gould L, Reddy CVR, Gomprecht RF. Cardiac effect of chamomille tea. *Journal of clinical pharmacology*, 1973, 13:475-479.
23. Hormann HO, Korting HC. Evidence for the efficacy and safety of tropical herbal drugs in dermatology. Part. 1 Anti-inflammatory agents. *Phytomedicine*, 1994, 1:161-171.
24. Weiß RF. Kamille-"Heilpflanze 1987". *Kneipp-Blätter*, 1987, 1:4-8.
25. Thiemer VK, Stadler R, Isaac O. Biochemische Untersuchungen von Kamilleninhaltsstoffen. *Arzneimittel-Forschung*, 1972, 22:1086-1087.
26. Isaac O, Thiemer K. Biochemische Untersuchungen von Kamilleninhaltsstoffen. *Arzneimittel-Forschung*, 1975, 25:1086-1087.
27. Cinco M. et al. A microbiological survey on the activity of a hydroalcoholic extract of chamomile. *International journal of crude drug research*, 1983, 21:145-151.
28. Aggag ME, Yousef RT. Study of antimicrobial activity of chamomile oil. *Planta medica*, 1972, 22:140-144.
29. Wagner H, Wierer M, Bauer R. *In vitro* inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds. *Planta medica*, 1986:184-187.
30. Ammon HPT, Kaul R. Pharmakologie der Kamille und ihrer Inhaltsstoffe. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1992, 132(Suppl.27):3-26.
31. Jakovlev V et al. Pharmacological investigations with compounds of chamomile. II. New investigations on the atiphlogistic effects of (-)- $\alpha$ -bisabolol and bisabolol oxides. *Planta medica*, 1979, 35:125-240.
32. Jakovlev V, Isaac O, Flaskamp E. Pharmakologische Untersuchungen von Kamilleninhaltsstoffen. VI. Untersuchungen zur antiphlogistischen Wirkung von Chamazulen und Matricin. *Planta medica*, 1983, 49:67-73.
33. Tubaro A et al. Evaluation of anti-inflammatory activity of chamomile extract after topical application. *Planta medica*, 1984, 51:359.

34. Della Loggia R. Lokale antiphlogistische Wirkung der Kamillen-Flavone. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1985, 125(Suppl.1):9-11.
35. Della Loggia R. et al. Evaluation of the anti-inflammatory activity of chamomile preparations. *Planta medica*, 1990, 56:657-658.
36. Lang W, Schwandt K. Untersuchung über die glykosidischen Bestandteile der Kamille. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1957, 97:149-151
37. Mann C, Staba J. The chemistry, pharmacology, and commercial formulations of chamomile. In: Craker LE, Simon JE, eds. *Herbs, spices, and medicinal plants: recent advances in botany, horticulture and pharmacology*, Vol. I Phoenix, AZ, Oryx Press, 1986:233-280.
38. Fuchs J, Milbradt R. Skin anti-inflammatory activity of apigenin-7-glucoside in rats. *Arzneimittel-Forschung*, 1993, 43:370-372.
39. Albring M et al. The measuring of the anti-inflammatory effect of a compound on the skin of volunteers. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 1983, 5:75-77.
40. Della Loggia R et al. Depressive effects of *Chamomilla recutita*(L.) Rausch. Tubular flowers, on central nervous system in mice. *Pharmacological research communications*, 1982, 14:153-162.
41. Glowania HJ, Raulin C, Svoboda M. The effect of chamomile on wound healing-a controlled clinical-experimental double-blind study. *Zeitschrift für Hautkrankheiten*, 1986, 62:1262-1271.
42. Aertgeerts P et al. Vergleichende prüfung von Kamillosan® Creme gegenüber steroidalen (0,25% Hydrocortison, 0,75% Fluocortinburtylester) und nichtsteroidal (5% Bufexamac) Externa in der Erhaltungstherapie von Ekzemerkrankungen. *Zeitschrift für Hautkrankheiten*, 1985, 60:270-277.
43. Carl W, Emrich LS. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. *Journal of prosthetic dentistry*, 1991, 66:361-369.
44. Rivera IG et al. Genotoxicity assessment through the Ames test of medicinal plants commonly used in Brazil. *Environmental toxicology and water quality*, 1994, 9:87-93.
45. Leslie GB, Salomon G. Repeated dose toxicity studies and reproductive studies on nine Bio-Strath herbal remedies. *Swiss medicine*, 1979, 1:1-3.
46. Dstychova E, Zahejsky J. Contact hypersensitivity to comomile. *Ceskoslovenska dermatologie*, 1992:67:14-18.
47. Sibiza J et al. Allergic conjunctivitis to chamomile tea. *Annals of allergy*, 1990, 65:127-132.
48. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. Compositae dermatitis in a Danish dermatology department in one year. *Contact dermatitis*, 1993, 29:6-10.
49. Hausen BM, Busker E, Carle R. Über das Sensibilisierungsvermögen von Compositenarten. VII Experimentelle Untersuchungen mit Auszügen und Inhaltsstoffen von *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert und *Anthemis cotula* L. *Planta medica*, 1984:229-234.
50. Benner MH, Lee HJ. Anaphylactic reaction to chamomile tea. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1973, 52:307-308.
51. Casterline CL. Allergy to chamomile tea. *Journal of the American Medical association*, 1980, 244:330-331.
52. Subiza J et al. Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea: a study of cross-reactivity with other composite pollens. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1989, 84:353-358.

---

# Cortex Cinnamomi

## Definizione

Cortex Cinnamoni consiste nella corteccia interna essiccata dei polloni cresciuti sul ceppo di *Cinnamomum verum* J.S. Presl. (1-5) o nella corteccia del fusto, privata del sughero, di *Cinnamomum cassia* Blume (6-8) (Lauraceae).

## Sinonimi

### ***Cinnamomum verum* J.S. Presl.**

*Cinnamomum zeylanicum* Nees (9-11), *Laurus cinnamomum* L. (4).

*Cinnamomum verum* J.S. Presl. è il nome botanico corretto secondo le International Rules of Botanical Nomenclature (11).

### ***Cinnamomum cassia* Blume**

*Cinnamomum aromaticum* Nees (7, 12, 13).

## Alcuni nomi comuni

### ***Cinnamomum verum* J.S. Presl.**

Abdalasini, blood-giving drops, canela, canela en raja, cannalavanga pattai, cannelle de ceylan, cannelle dite de Ceylan, cannelier, Ceylon celonzimi cinnamon, Ceylon cinnamon, cinnamon, cinnamon bark, cinnamon tree, cortex cinnamomi ceylanici, dalchini, dalochini, dar sini quirfa, darchini, daruchini, darusila, ecorce de cannelier de Ceylan, echeter Kanel, gujerati-dalchini, kannel, kuei-pi, kurundu, kurundu-potu, kulit kayumanis, ob choei, tamalpatra, wild cinnamon, Zimtrinde (2-4, 10, 14, 15).

### ***Cinnamomum cassia* Blume**

Annan cinnamon, cassia, cassia bark, cassia bark tree, cassia lignea, chinazimt, Chinese cassia, Chinese cinnamon, ching hua yu-kuei, cinnamomi cassiae cortex, cinnamon, cinnamon bark, dalchini, guipi, guizhi, kannan keihi, keihi, keishi, kuehi-chii, lavanga-pattai, lavanga-patti, lurundu, macrophyllous cassia bark tree, rou gui, rógui, Saigon cinnamon, saleekha, taj, toko keihi, Viet Nam cinnamon (6, 7, 12-17).

## **Descrizione**

### ***Cinnamomum verum* J.S. Presl.**

Albero sempreverde di limitate dimensioni; corteccia abbastanza spessa, liscia, chiara; ramoscelli spesso appiattiti; parti giovani glabre, fatta eccezione per le gemme che sono finemente setose. Foglie opposte o subopposte (raramente alterne), dure e coriacee, 7,5-20 x 3,8-7,5 cm, ovate o ovate-lanceolate, subacute o appena acuminate, glabre e lucide superiormente, un poco più pallide inferiormente, base acuta o arrotondata; 3-5 nervature principali che si dipartono dalla base o quasi, solide, con una fine venatura reticolata interposta; piccioli lunghi 1,3-1,7 cm, appiattiti superiormente. Fiori numerosi, delicatamente pubescenti, in pannocchie lasse, di solito più lunghe delle foglie; peduncoli lunghi, spesso raggruppati, glabri o pubescenti; peduncoli fiorali lunghi. Perianzio lungo 5-6 mm; tubo lungo 2,5 mm; segmenti pubescenti su entrambi i lati, oblungi o un poco obovati, spesso ottusi. Frutto lungo 1,3-1,7 cm, oblungo o oblungo ovoidale, minutamente apiculato, secco o appena carnoso, rosso cupo, circondato da un perianzio slargato e campanulato del diametro di 8 mm (14).

### ***Cinnamomum cassia* Blume**

Albero sempreverde, alto fino a 10 m. Foglie alterne, coriacee, picciolate, oblunghe, ellittiche-ovali o oblungo-lanceolate, lunghe 8-15 cm e larghe 3-4 cm, punta acuminata, base arrotondata, intera, con 3 nervature; glabre o appena pubescenti nella parte inferiore; piccioli lunghi 10 mm, leggermente pubescenti. Infiorescenza a pannocchia con fitti peli, lunga come le foglie; pannocchie cimose, terminali e ascellari. Fiori bianco giallastri, piccoli, in cime di 2-5. Perianzio con 6 lobi. Nessun petalo. Stami pubescenti in numero di 6. Ovario libero, uniloculare. Frutto drupa globosa rossa, lunga 8 mm. La corteccia viene utilizzata sia in pezzi inseriti l'uno nell'altro che isolati, lunghi 30-40 cm, larghi 3-10 cm e spessi 0,2-0,8 cm. La superficie è marrone grigiastra, un po' ruvida, con fini rugosità irregolari e con lenticelle trasversali. Qua e là vi sono cicatrici incavate, che indicano i punti di inserzione delle foglie o dei rami laterali; la superficie interna è alquanto più scura di quella esterna, con fini strie longitudinali. La frattura è netta, la sezione dei pezzi più spesse mostra un linea bianca appena percettibile (lo sclerenchima del periciclo) talvolta vicina al centro, talvolta vicina e parallela al margine esterno (14).

## **Parte utilizzata: corteccia essiccata, privata del sughero esterno**

### ***Aspetto***

#### ***Cinnamomum verum* J.S. Presl.**

La corteccia è spessa circa 0,2-0,8 mm e si trova in pezzi strettamente impaccati; ciascun singolo pezzo è singolo o doppio. La superficie esterna è liscia, marrone giallastra con cicatrici poco evidenti, indicanti la posizione delle foglie e delle gemme ascellari, e dotata di striature longitudinali fini, bianca-



stre e ondulate. La superficie interna è lievemente più scura e striata longitudinalmente, la frattura è netta e fibrosa (1).

***Cinnamomum cassia Blume***

La droga è in pezzi inseriti l'uno nell'altro od isolati, lunghi 30-40 cm, con diametro di 3-10 cm, spessi 2-8 mm. Superficie esterna marrone grigiasta, lievemente ruvida, con fini rughe irregolari e lenticelle trasversali in rilievo, alcune che mostrano strie bianco grigiastre; superficie interna marrone rossastra, dotata di sottili strie longitudinali e che mostra tracce dell'olio essenziale se grattata. Struttura ruvida e fragile, facilmente frantumabile, frattura irregolare, strato esterno marrone e relativamente rugoso, strato interno marrone rossastro e ricco di essenza, con una linea marrone giallastra disposta fra i due strati (6).

***Proprietà organolettiche***

Odore caratteristico e aromatico (2, 3, 4, 6); sapore caratteristico, lievemente dolce e fragrante (3, 4, 6).

***Esame microscopico***

***Cinnamomum verun J.S. Presl.***

La parte esterna mostra pochi strati discontinui di parenchima corticale all'interno del quale si trova un ampio strato continuo di sclerenchima del periciclo composto da gruppi di sclereidi isodiametriche o allungate tangenzialmente con pareti inspessite e punteggiate, e occasionalmente gruppi di fibre. Il floema è composto da tessuto cribroso e da parenchima con grandi cellule secretrici contenenti olio essenziale o mucillagine e fibre floematiche isolate o in piccoli gruppi, fibre singole di 15-25  $\mu\text{m}$  di diametro con pareti spesse; raggi midollari uniseriati o biseriati. Alcune cellule contengono piccoli cristalli aghiformi di ossalato di calcio; le rimanenti cellule, insieme al parenchima del floema, contengono granuli di amido semplici o 2-4-composti, di diametro raramente maggiore a 10  $\mu\text{m}$  (1, 3).

***Cinnamomum cassia Blume***

La sezione trasversale mostra il sughero composto da numerosi strati di cellule, lo strato più interno con pareti esterne inspessite e lignificate. Cellule sclerenchimatiche e cellule secretrici sparse nella corteccia. Sclereidi del periciclo in gruppi, disposte in un anello incompleto, accompagnate sul lato esterno da fasci di fibre, le pareti esterne delle sclereidi solitamente più sottili. Raggi del floema dello spessore da 1 o 2 file di cellule, contenenti piccoli cristalli aghiformi di ossalato di calcio; solitamente 2 o 3 fibre in fasci; cellule ad olio essenziale sparse ovunque. Le cellule del parenchima contengono granuli di amido (6).

***Droga polverizzata***

***Cinnamomum verun J.S. Presl.***

La droga polverizzata è da marrone giallastra a marrone rossastra e consiste in gruppi di sclereidi arrotondate con pareti punteggiate, scanalate e poco inspessite; numerose fibre incolori per lo più intere, con lume stretto e inspessite, pareti lignificate e

poche perforazioni; rari piccoli cristalli aghiformi di ossalato di calcio; abbondanti granuli di amido. I frammenti di sughero sono assenti o assai rari (1, 3).

### ***Cinnamomum cassia Blume***

Marrone rossiccia. La maggior parte delle fibre singole e disperse, fusiformi allungate, lunghe 195-920  $\mu\text{m}$ , fino a 50  $\mu\text{m}$  di diametro, con pareti inspessite e lignificate, punteggiature indistinte. Sclereidi di forma quasi quadrata o subrotonde, di 32-88  $\mu\text{m}$  di diametro, le pareti inspessite, alcune sottili da un lato. Cellule ad olio essenziale subrotonde od oblunghe, di 45-108  $\mu\text{m}$  di diametro. Piccoli cristalli aghiformi, sparsi nelle cellule dei raggi. Cellule del sughero poligonali a contenuto marrone rossastro (1).

### **Areale di distribuzione**

#### ***Cinnamomum verum J.S. Presl.***

Nativo di India e Sri Lanka (4, 11, 14); coltivato in varie parti dell'Africa, del Sud-Est dell'India, dell'Indonesia, delle Seychelles, del Sud America, dello Sri Lanka e delle Indie Occidentali (4, 10, 11).

#### ***Cinnamomum cassia Blume***

Presente in Cina, in Indonesia, nella Repubblica Democratica Popolare del Laos e nel Viet Nam (12, 13, 16); per lo più coltivato (12).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico e microscopico (1-6) e saggio cromatografico su strato sottile per la presenza dell'aldeide cinnamica (1-6, 8).

### **Tests di purezza**

#### ***Microbiologia***

Nei prodotti di Cortex Cinnamomi, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microorganismi sono riportati qui di seguito (18-20). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici – non più di  $10^7/\text{g}$ ; funghi – non più di  $10^5/\text{g}$ ; *Escherichia coli* – non più di  $10^2/\text{g}$ . Preparazioni per uso interno: batteri aerobici – non più di  $10^5/\text{g}$  o mL; funghi – non più di  $10^4/\text{g}$  o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi – non più di  $10^3/\text{g}$  o mL; *Escherichia coli* –  $0/\text{g}$  o mL.

#### ***Materiali organici estranei***

*C. verum*: non più del 2% (4, 14). *C. cassia*: non più dell'1% (16).

#### ***Ceneri totali***

*C. verum*: non più del 6% (2). *C. cassia*: non più del 5% (6, 8, 14, 16).

#### ***Ceneri insolubili negli acidi***

*C. verum*: non più del 4% (4). *C. cassia*: non più del 2% (14, 16).

**Ceneri solfatate**

*C. verum*: non più del 6% (1, 3). *C. cassia*: secondo le norme nazionali.

**Materiali di estrazione solubili in alcool (90%)**

*C. verum*: 14-16% (4). *C. cassia*: secondo le norme nazionali.

**Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente il limite massimo di aldrina e di dieldrina in Cortex Cinnamomi non è superiore a 0,05 mg/kg (21). Per altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (18) e le linee guida dell'OMS sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (20).

**Arsenico e metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente (18).

**Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (18).

**Altri tests**

I tests chimici devono essere effettuati secondo le norme nazionali.

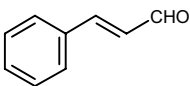
**Saggi chimici**

Non meno dell'1,2% v/p di olio volatile in *C. verum* (1-3) e dell'1-2% v/p di olio volatile in *C. cassia* (16), contenenti il 60-80% p/p di aldeidi calcolate come aldeide cinnamica (3, 16).

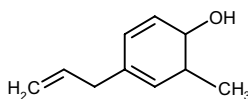
Determinazione dell'aldeide cinnamica mediante cromatografia su strato sottile (1-4, 6) o cromatografia liquida ad alta risoluzione (21, 22).

**Principali costituenti chimici**

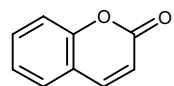
Il principale costituente in *C. verum* e in *C. cassia* è l'aldeide cinnamica alla concentrazione del 65-80% (9, 10) e del 90% (9) nell'olio volatile, rispettivamente.



aldeide cinnamica



eugenolo



cumarina

*Cinnamomum verum* contiene anche l'aldeide *o*-metossi cinnamica (10). *Cinnamomum verum* differisce da *C. cassia* per il suo contenuto in eugenolo e in cumarina. L'olio volatile di *Cinnamomum verum* contiene il 10% di eugenolo, mentre in *C. cassia* sono state trovate soltanto tracce di questo composto (9). La cumarina è presente in *C. cassia* (0,45%), ma non in *C. verum* (21).

## **Forme farmaceutiche**

Droga, droga polverizzata, olio essenziale, altre preparazioni galeniche. Conservare in contenitori di vetro o metallici ben chiusi (non usare plastica) e al riparo dalla luce e dall'umidità (1-6, 10).

## **Usi medicinali**

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Nessuno.

### ***Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale***

Trattamento di sintomi dispeptici come lievi spasmi del tratto gastrointestinale, senso di sazietà e flatulenza e perdita dell'appetito (4, 6, 7, 12). Usato anche per trattare i dolori addominali con diarrea e i dolori associati ad amenorrea e dismenorrea (6, 12).

### ***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Trattamento dell'impotenza, della frigidità, della dispnea, delle infiammazioni agli occhi, della leucorrea, della vaginite, dei reumatismi, delle nevralgie, delle ferite e del mal di denti (15).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

Sono state dimostrate *in vitro* le attività antibatterica e antifungina dell'olio essenziale (10). L'olio essenziale di *C. verum* è attivo *in vitro* contro i seguenti batteri: *Bacillus subtilis* (23, 24), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* (24, 25), *Salmonella typhimurium* (26) e *Pseudomonas aeruginosa* (24). È attivo *in vitro* anche contro i seguenti funghi: *Aspergillus* sp., *Cladosporium werneckii* (27), *Geotrichum candidum*, *Kloeckera apiculata*, *Candida lipolytica* e *C. albicans* (23, 28). Gli effetti antibatterici e fungicidi sono stati attribuiti all'aldeide *o*-metossi cinnamica (9).

L'olio essenziale di *C. verum* esercita un'attività carminativa (29) e diminuisce le contrazioni della muscolatura liscia della trachea e dell'ileo della cavia (30) e dell'ileo, del colon e dello stomaco del cane (31). Il costituente della droga dotato di attività spasmolitica è l'aldeide cinnamica. Sono state descritte la riduzione della motilità dello stomaco nei ratti e nei cani e della motilità intestinale nei topi nonché la diminuzione del numero delle ulcere indotte nei topi dalla

serotonina e dallo stress (32-36). Un estratto etanolico della droga ha inibito le contrazioni indotte dell'ileo di cavia dall'istamina e dal bario; l'estratto con acqua calda non è risultato attivo (36).

## **Controindicazioni**

La droga è controindicata nei casi di febbre di origine sconosciuta, di gravidanza, di ulcere allo stomaco o al duodeno (7, 9, 12) e in pazienti allergici alla cannella (cinnamomo) o al balsamo del Perù.

## **Avvertenze**

Nessuna informazione disponibile.

## **Precauzioni**

### ***Interazioni***

L'estratto della corteccia di *Cinnamomum cassia* (2 g in 100 mL) ha marcatamente diminuito *in vitro* la solubilità della tetraciclina cloridrato (37). In presenza della corteccia di *C. cassia*, soltanto il 20% della tetraciclina è passato in soluzione dopo 30 minuti, contro con il 97% quando è stata utilizzata semplicemente acqua (37). Tuttavia, il significato clinico di questa interazione non è stato stabilito. È stato documentato che la droga è incompatibile con *Haloysitum rubrum* (6).

### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

Non esistono dati sufficienti per valutare il potenziale carcinogeno di Cortex Cinnamomi (35). La documentazione concernente la mutagenicità della droga risulta contraddittoria. Gli estratti della pianta e l'aldeide cinnamica sono risultati sia mutageni che non mutageni sia in *Salmonella typhimurium* (test di Ames) che in saggi che hanno utilizzato *Bacillus subtilis* (38, 39). Tuttavia, i risultati di questi studi di mutagenesi sono di difficile valutazione, perché, alle dosi usate, gli effetti riscontrati possono essere stati la conseguenza delle proprietà antimicrobiche della droga (35). Cortex Cinnamomi e l'aldeide cinnamica hanno fornito risultati positivi nei tests di aberrazione cromosomica che utilizzano colture di cellule di hamster cinese (35) e nei tests con *Drosophila* (40-43). Un estratto acquoso della droga è risultato negativo anche nei tests con *Drosophila* (35).

### ***Gravidanza: effetti teratogeni***

I dati disponibili non sono sufficienti per una adeguata valutazione del rapporto tra beneficio e rischio. Di conseguenza, Cortex Cinnamomi non deve essere usata in gravidanza. Esiste un rapporto sulla teratogenità dell'aldeide cinnamica negli embrioni di pollo (35), ma gli studi di questo genere sono di limitata utilità quando si tratta di valutare il potenziale teratogeno nell'uomo (35). Un estratto metanolico della droga somministrato mediante sonda gastrica non è risultato teratogeno nei ratti (44, 45).

### **Gravidanza: effetti non teratogeni**

Cortex Cinnamomi non deve essere usata durante la gravidanza. V. "Controindicazioni".

### **Allattamento**

I dati disponibili non sono sufficienti per una adeguata valutazione del rapporto rischio/beneficio. Di conseguenza, la droga non deve essere assunta durante l'allattamento.

### **Uso pediatrico**

La sicurezza e l'efficacia della droga nei bambini non è stata dimostrata.

### **Altre precauzioni**

Non sono disponibili informazioni che permettano di stabilire le precauzioni di carattere generale o precauzioni specifiche concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio.

### **Reazioni indesiderate**

Sono state documentate reazioni allergiche alla pelle e alle mucose (7, 46-49).

### **Posologia**

Dose media giornaliera della droga, 2-4 g (7); dose media giornaliera dell'olio volatile, 0,05 – 0,2 g (7); dose media giornaliera di altre preparazioni, come sopra (7).

### **Bibliografia**

1. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
2. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapharm, 1996.
3. *British Pharmacopoeia*. London, Her Majesty's Stationery Office, 1988.
4. *African Pharmacopoeia*, 1<sup>st</sup> ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific, technical & Research Commission, 1985.
5. *Deutsche Arzneibuch 1996*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
6. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed). Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 1992.
7. Germann Commission E Monograph, Cinnamomi cassiae cortex. *Bundesanzeiger*, 1990, 22: 1 Februrary.
8. *The Pharmacopoeia of Japan XIII*. Tokyo, The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1996.
9. Bisset NG. *Max Wichtl's herbal drugs & phytopharmaceuticals*. Boca Raton , FL, CRC Press, 1994:148-150.
10. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995:451-453.
11. Klostermans AJGH. Miscellaneous botanical notes. *Herbarium Bogoriense*, 1965: 141-146.
12. *Medicinal plants in China*. Manila, World Health Organization, 1989:78-79 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 2).
13. Keys JD. *Chinese herbs, their botany, chemistry and pharmacodynamics*. Rutland, VT, CE Tuttle, 1976:111.

14. Mukerji B. In: *The Indian Pharmaceutical Codex, Vol. I Indigenous drugs*. New Delhi. Council of Scientific & Industrial Research, 1953:70-72.
15. Farnsworth NR, ed *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, August 8, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
16. *British herbal pharmacopoeia, Part 2*. London, British Herbal Medicine Association, 1979:55-57.
17. Chang HM, But PPH, eds. *Pharmacology and applications of Chinese materia medica, Vol. 2*. Singapore, World Scientific Publishing, 1987:949-951.
18. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
19. *Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
20. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues, 2<sup>nd</sup> rev. ed.* Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
21. Archer AW. Determination of cinnamaldehyde, coumarin and cinnamyl alcohol in cinnamon and *Cassia* by high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography*, 1988, 447:272-276.
22. Sagara K et al. Determination of Cinnamomi Cortex by high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography*, 1987, 409:365-370.
23. Raharivelomanana PJ et al. Study of antimicrobial action of various essential oil extracts from Madagascar plants. II. The Lauraceae. *Archives of the Institute of Pasteur Madagascar*, 1989, 56:261-271.
24. Janssen AM et al. Screening for antimicrobial activity of some essential oils by the agar overlay technique. *Pharmaceutisch Wehkblad (Sci. ed.)*, 1986, 8:289-292.
25. George M, Pandalai KM. Investigations on plant antibiotics. Part. IV. Further search for antibiotic substances in Indian medicinal plants. *Indian journal of medical research*, 1949, 37:169-181.
26. Sivaswamy SN et al. Mutagenic activity of south Indian food items. *Indian journal of experimental biology*, 1991, 29:730-737.
27. Morozumi S. A new antifungal agent in cinnamon. *Shinkin to shinkinsho*, 1978, 19:172-180.
28. Conner DE, Beuchat LR. Effects of essential oils from plants on growth of food spoilage yeasts. *Journal of food science*, 1984, 49:429-434.
29. Harries N, James KC, Pugh WK. Antifoaming and carminative actions of volatile oils. *Journal of clinical pharmacology*, 1978, 2:171-177.
30. Reiter M, Brandt W. Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzneimittel-Forschung*, 1985, 35:408-414.
31. Plant OH, Miller GH. Effects of carminative volatile oils on the muscular activity of the stomach and colon. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1926, 27:149.
32. Harada M, Yano S. Pharmacological studies on Chinese cinnamon. II. Effects of cinnamaldehyde on the cardiovascular and digestive systems. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1975, 23:941-947.
33. Plant OH. Effects of carminative volatile oils on the muscular movements of the intestine. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1921, 22:311-324.
34. Akira T, Tanaka S, Tabata M. Pharmacological studies on the antiulcerogenic activity of Chinese cinnamon. *Planta medica*, 1986, 52:440-443.

35. Keller K. *Cinnamomum* Species. In: DeSmet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF, eds., *Adverse reactions of herbal drugs*. Berlin, Spinger-Verlag, 1992:105-114.
36. Itokawa H et al. Studies on the constituents of crude drugs having inhibitory activity against contraction of the ileum caused by histamine or barium chloride. Screening test for the activity of commercially available crude drugs and related plant materials. *Shoyakugaku zasshi*, 1983, 37:223-228.
37. Miyazaki S, Inoue H, Nadai T. Effect of antacids on the dissolution behavior of tetracycline and mathacycline. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1977, 27:2523-2527.
38. Mahmoud I, Alkofahi A, Abdelaziz A. Mutagenic and toxic activities of several spices and some Jourdanian medicinal plants. *International journal of pharmacognosy*, 1992, 30:81-85.
39. Kasamaki A et al. Genotoxicity of flavouring agents. *Mutation research*, 1982, 105:387-392.
40. Ishidate M. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food chemistry and toxicology*, 1984, 22:623-636.
41. Venkatesetty R. Genetic variation induced by radiation and chemical agents in *Drosophila melanogaster*. *Dissertation abstracts international B*, 1972, 32:5047-5048.
42. Woodruff RC, Manson JM, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenetics testing in *Drosophila*. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environmental mutagenesis*, 1985, 7:677-702.
43. Abraham SK, Kesavan PC. A preliminary analysis of the genotoxicity of a few species in *Drosophila*. *Mutation research*, 1985, 143:219-224.
44. Abramovici A, Rachmuth-Roizman P. Molecular structure-teratogenicity relationships of some fragrance additives. *Toxicology*, 1983, 29:143-156.
45. Lee EB. Teratogenicity of the extracts of crude drugs. *Korean journal of pharmacognosy*, 1982, 13:116-121.
46. Nixon R. Vignette in contact dermatology. Cinnamon allergy in bakers. *Australian journal of dermatology*, 1995, 36:41.
47. Hausen BJM: *Allergiepflanzen. Pflanzenallergene*. Landsberg, Ecomed, 1988:95-96.
48. Calnan CD. Cinnamon dermatitis from an ointment. *Contact dermatitis*, 1976, 2:167-170.
49. Drake TE, Maibach HI. Allergic contact dermatitis and stomatitis caused by cinnamic aldehyde-flavored toothpaste. *Archives of dermatology*, 1976, 112:202-203.



---

# Rhizoma Coptidis

## Definizione

Rhizoma Coptidis è il rizoma essiccato di *Coptis chinensis* Franch, di *Coptis deltoides* C.Y. Cheng et Hsiao, di *Coptis japonica* Makino (Ranunculaceae) o di altre specie dello stesso genere contenenti berberina (1, 2).

## Sinonimi

Nessuno

## Alcuni nomi comuni

### *Coptis chinensis* Franch

Chinese goldthread, ch'uan-lien, coptis, coptis rhizome, gold thread, huang lian, huang-lien, huánglián, oren, Perlenschnur, weilian (1-6).

### *Coptis deltoides* C.Y. Cheng et Hsiao

Coptis, gold thread, huang lian, huang-lien, huánglián, yalian (1, 4, 7).

### *Coptis japonica* Makino

Coptis, coptis rhizome, oren (2, 5).

## Descrizione

### *Coptis chinensis* Franch

Pianta erbacea perenne priva di fusto aereo, alta 20-25 cm. Foglie basali lungamente picciolate; lamina triangolare-ovata, lunga 3-8 cm e larga 2.5-7 cm, ternatosetta; foglioline pennatifide, lobi seghettati, la fogliolina terminale più lunga delle altre. Peduncoli infiorescenziali 1-2, lunghi 12-25 cm, brattee somiglianti alle foglie. Infiorescenza a cima terminale con 3-8 fiori verde biancastri; sepali stretti ovati, lunghi 9-12 mm; petali piccoli, oblanceolati, lunghi 5-7 mm; stami numerosi, lunghi 3-6 mm; carpelli 8-12, con carpofori, follicoli con molti semi. Semi con tegumento nero crostoso. Rizoma a forma di sperone di gallo, lungo 5-6 cm, giallo brunastro, fittamente ricoperto di numerosi nodi e con frequenti radichette; interno giallo arancio; nella sezione trasversale, il midollo centrale è di colore più intenso (4).

***Coptis deltoides* C.Y. Cheng et Hsiao and *Coptis japonica* Makino**

Descrizione da stabilire da parte delle specifiche autorità nazionali.

**Parte utilizzata: rizoma essiccato**

**Aspetto**

***Coptis chinensis* Franch**

Il rizoma è ricurvo, riunito in gruppi a somiglianza di una zampa di pollo, lungo 3-6 cm e con diametro di 3-8 mm. Superficie rugosa, giallo grigiastro o bruno giallastro, con protrusioni irregolari, radichette e residui di radichette. Apice spesso recante resti dello stelo o del picciolo. La tessitura è dura e la frattura irregolare. La corteccia è rosso arancio o marrone scuro; legno giallo brillante o giallo arancio. Midollo talvolta cavo (1).

***Coptis deltoides* C.Y. Cheng et Hsiao**

Frequentemente da solo, piuttosto cilindrico, lievemente incurvato, lungo 4-8 cm e di 0.5-1 cm di diametro. Internodi lisci e relativamente lunghi. Apice con alcuni resti dello stelo (1).

***Coptis japonica* Makino**

Rizoma irregolare, cilindrico, di 2-4 cm, raramente fino a 10 cm di lunghezza e di 0,2-0,7 cm di diametro, lievemente incurvato e spesso ramificato; esternamente giallo-marrone grigiastro, con nodi ad anello e con numerosi resti di radichette; generalmente tracce di picciolo ad una estremità; superficie fratturata piuttosto fibrosa; strato di sughero marrone grigiastro chiaro, corteccia giallo bruna, xilema giallo e midollo di colore giallo marrone (2).

**Proprietà organolettiche**

Lieve odore; sapore molto amaro; colore da giallo grigiastro a marrone giallastro; la droga colora di giallo la saliva quando masticata (1, 2).

**Esame microscopico**

***Coptis chinensis* Franch**

Nella sezione trasversale le cellule del sughero occupano molti strati. Corteccia più estesa degli altri strati; sclereidi singole o raggruppate; fibre del periciclo gialle, in fasci o accompagnate da sclereidi; fasci vascolari collaterali disposti ad anello. Cambio interfasciale indistinto. Xilema giallo, lignificato con fibre ben sviluppate. Il midollo consiste di cellule parenchimatiche ed è privo di sclereidi (1).

***Coptis deltoides* C.Y. Cheng et Hsiao**

La sezione trasversale mostra il midollo con sclereidi (1).

***Coptis japonica Makino***

La sezione trasversale rivela uno strato di sughero composto da cellule suberificate a pareti sottili; il parenchima della corteccia di solito contiene gruppi di sclereidi vicino allo strato di sughero e fibre floematiche gialle vicino al cambio; lo xilema consiste principalmente di vasi, trachee e fibre del legno; raggio midollare distinto; midollo largo; nel midollo sono riconoscibili sclereidi o talvolta sclereidi con grosse cellule lignificate; le cellule del parenchima contengono piccoli granuli di amido (2).

***Droga polverizzata***

***Coptis japonica Makino***

Quasi tutti gli elementi sono gialli. La droga polverizzata mostra principalmente frammenti di vasi, tracheidi e fibre dello xilema; cellule del parenchima contenenti granuli di amido; cellule di sughero poligonali. Di solito sono anche presenti sclereidi di forma da rotondeggiante ad ottusa poligonale, e loro gruppi, e fibre floematiche, di 10-20  $\mu\text{m}$  di diametro, e frammenti dei loro fasci. Talvolta, cellule epidermiche poligonali e allungate che provengono dal picciolo e che hanno caratteristiche membrane inspessite. I granuli di amido sono granuli semplici di 1-7  $\mu\text{m}$  di diametro (2).

***Coptis chinensis Franch and Coptis deltoides C.Y. Cheng et Hsiao***

Descrizione da stabilire da parte delle specifiche autorità nazionali.

**Areale di distribuzione**

***Coptis chinensis Franch and Coptis deltoides C.Y. Cheng et Hsiao***

Cina (3, 4).

***Coptis japonica Makino***

Giappone (2).

***Coptis teeta Wall.***

Indigena in India, dove è considerata una specie in pericolo di estinzione (7). *Coptis teeta* Wall. viene coltivata in Cina a fini commerciali (2) ed è iscritta nella farmacopea (1).

**Tests di identificazione**

Esami macroscopico, microscopico e microchimici; analisi cromatografica su strato sottile per la presenza di berberina (1, 2).

## **Tests di purezza**

### **Microbiologia**

Nei prodotti di *Rhizoma Coptidis*, la ricerca di *Salmonella* sp deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (8, 10). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici – non più di  $10^7$ /g; funghi – non più di  $10^5$ /g; *Escherichia coli* – non più di  $10^2$ /g. Preparazioni per uso interno: batteri aerobici – non più di  $10^5$ /g o mL; funghi – non più di  $10^4$ /g o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi – non più di  $10^3$ /g o mL; *Escherichia coli* – 0/g o mL.

### **Ceneri totali**

Non più del 5% (1, 2).

### **Residui di pesticidi**

In accordo con le norme nazionali. Normalmente il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in *Rhizoma Coptidis* non è superiore a 0,05 mg/kg (10). Per altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (8) e le linee guida sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (11).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito 10 e 0,3 mg/kg, rispettivamente (8).

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (8).

### **Altri tests di purezza**

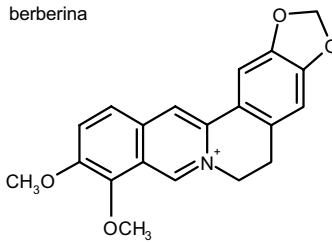
Per i tests chimici e per i tests per le ceneri insolubili in acidi, per i materiali di estrazione solubili in etanolo diluito, per i prodotti organici estranei, per l'umidità e per i materiali di estrazione solubili in acqua si deve procedere secondo le norme nazionali.

### **Saggi chimici**

Deve contenere non meno del 4,2% di berberina, calcolata come cloruro di berberina e saggiata mediante cromatografia su strato sottile o cromatografia liquida ad alta risoluzione (2).

### **Principali costituenti chimici**

I principali costituenti sono la berberina e i relativi alcaloidi della protoberberina (3, 8, 10). La berberina è presente in quantità comprese fra il 4 e l'8%



(*C. chinensis*: 5-7%; *C. deltoides*: 4-8%; *C. japonica*: 7-9%), seguita, fra gli altri composti, dalla palmatina (*C. chinensis*: 1-4%; *C. deltoides*: 1-3%; *C. japonica*: 0.4-0.6%), dalla coptisina (*C. chinensis*: 0.8-2%; *C. deltoides*: 0.8-1%; *C. japonica*: 0,4-0.6), dalla berberastina (*C. chinensis*: 1%; *C. deltoides*: 1%; *C. japonica*: tracce) (12).

### Forme farmaceutiche

Droga, decotti e polveri. Conservare in ambiente secco e ben ventilato, al riparo dalla luce (1).

### Usi medicinali

#### *Usi avvalorati da dati clinici*

Nessuno.

#### *Usi descritti nelle Farmacopie e nei sistemi di medicina tradizionale*

Per curare le diarree batteriche (1-4). La droga viene anche usata per il trattamento della congiuntivite acuta, delle gastroenteriti, dei brufoli e della leishmaniosi cutanea e viscerale ("bottone d'Oriente") (1, 4, 13, 14).

#### *Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici*

Trattamento dell'artrite, delle ustioni, del diabete, della dismenorrea, del mal di denti, della malaria, della gotta e delle malattie renali (13).

### Farmacologia

#### *Farmacologia sperimentale*

Numerosi studi convalidano l'attività antimicrobica di Rhizoma Coptidis. Studi *in vitro* hanno mostrato che la droga e il suo costituente attivo, la berberina, possiedono uno spettro d'azione antibatterica simile (3, 15). Entrambi inibiscono *in vitro* la crescita di stafilococchi, streptococchi, pneumococchi, *Vibrio cholerae*, *Bacillus anthracis* e *Bacillus dysenteriae*, ma non inibiscono *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhi*, *S. paratyphi*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Shigella sonnei* (3). La berberina è risultata attiva anche *in vivo* contro *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* e *Trichomonas vaginalis* (16).

Studi *in vitro* hanno dimostrato che *V. cholerae* può crescere in un mezzo che contenga la berberina, senza però produrre tossine (17). Si ritiene che il meccanismo con il quale la berberina esercita l'attività antidissenterica sia dovuto a effetti locali sul tratto intestinale e non alla sua attività battericida. Viene ritenuto che il meccanismo mediante il quale la berberina esercita il suo effetto antidiarroico sia l'attivazione degli  $\alpha_2$ -adrenorecettori e l'inibizione dell'accumulo di AMP ciclico (18), che a sua volta diminuisce la motilità intestinale (19). Tuttavia, studi *in vitro* condotti con la droga sulla contrattilità dell'ileo di cavia hanno dimostrato che la berberina ( $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ ) inibisce l'acetilcolinesterasi diminuendo la degradazione dell'acetilcolina e aumentando la contrattilità dell'ileo (20). Questo studio suggerisce che l'attività antidiarroica della berberina possa essere dovuta sia alla sua attività antisecretoria (21) sia alla sua attività antimicrobica (20). La berberina ha inibito *in vivo* e *in vitro* la secrezione intestinale indotta dalla tossina del colera (22-24). Inoltre, la berberina riduce del 70% la secrezione intestinale indotta dalla tossina sensibile al calore di *Escherichia coli* nell'ansa iliaca del coniglio e inibisce marcatamente nel ratto la risposta secretoria indotta dalla tossina di *E. coli* stabile al calore (25, 26).

La somministrazione intragastrica di berberina produce nei topi effetti ipoglicemizzanti alle dosi di 50-100 mg/kg (27-29).

L'iniezione locale di berberina in lesioni causate da *Leishmania braziliensis panamensis* ha ridotto nell'hamster la dimensione delle lesioni di circa il 50% (30).

### **Farmacologica clinica**

Nonostante il grande numero di studi clinici pubblicati, soltanto due di essi hanno valutato gli effetti della berberina in confronto con un controllo positivo, come la tetraciclina, sulla perdita di liquidi causata dalla diarrea in pazienti affetti da colera o da diarrea non colerica (14, 31-33). Nel primo studio, sono stati somministrati 100 mg di cloruro di berberina quattro volte al giorno. L'alcaloide non ha prodotto alcun effetto vibriostatico significativo; ha invece soltanto lievemente ridotto il volume delle feci e ha probabilmente ridotto l'effetto vibriostatico della tetraciclina (32). La berberina e la tetraciclina non si sono rivelate migliori del placebo in pazienti con diarrea non colerica di eziologia non specificata (32). In uno studio controllato randomizzato condotto su 165 pazienti sono stati utilizzati una dose di 400 mg di solfato di berberina somministrata come singolo bolo per trattare la diarrea indotta da *Escherichia coli* enterotossigenico e 400 mg in dose singola orale o 1200 mg di solfato di berberina (400 mg ogni 8 ore) per trattare il colera (33). La berberina ha significativamente ridotto, indipendentemente dal ceppo, il volume delle feci durante gli episodi diarroici da *Escherichia coli* enterotossigenico (ETEC) e ha esercitato una debole attività antisecretoria nei pazienti con colera. Non sono stati osservati effetti avversi nei pazienti che hanno ricevuto la berberina. I risultati di questo studio hanno indicato che la berberina è un farmaco antisecretorio efficace e sicuro per la diarrea indotta da ETEC, ma che ha esercitato solo un debole effetto antisecretorio nei pazienti con colera, nei quali l'attività della tetraciclina da sola è stata superiore (33).

La berberina è stata usata terapeuticamente per il trattamento della leishmaniosi cutanea (“bottone d’Oriente”) mediante iniezione del farmaco direttamente nelle lesioni locali. Le iniezioni di una preparazione contenente il 2% di berberina nelle lesioni causate nell’uomo da *Leishmania tropica* sono risultate un trattamento efficace (34-36).

### **Controindicazioni**

La sicurezza della berberina o degli estratti di *Rhizoma Coptidis* in gravidanza non è stata accertata (14). Di conseguenza, l’uso della berberina durante la gravidanza è controindicato fino a quando dati al riguardo non saranno disponibili.

### **Avvertenze**

Nessuna informazione disponibile.

### **Precauzioni**

#### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

Non è stata accertata la sicurezza della berberina o degli estratti di *Rhizoma Coptidis* nei riguardi della fertilità (14). Esistono dati contraddittori sulla mutagenicità di *Rhizoma Coptidis* e della berberina (37-43).

#### ***Gravidanza: effetti non teratogeni***

Non è stata stabilita la sicurezza della berberina o degli estratti di *Rhizoma Coptidis* in gravidanza. V. “Controindicazioni”.

#### ***Allattamento***

La secrezione della berberina e degli estratti di *Rhizoma Coptidis* nel latte e i loro effetti sul lattante non sono stati studiati; di conseguenza l’uso della droga durante l’allattamento non è consigliabile.

#### ***Uso pediatrico***

Non sono state accertate la sicurezza e l’efficacia della berberina o degli estratti di *Rhizoma Coptidis* nei bambini.

#### ***Altre precauzioni***

Non sono disponibili informazioni che permettano di stabilire le precauzioni di carattere generale o precauzioni specifiche concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio o gli effetti teratogeni durante la gravidanza.

### **Reazioni indesiderate**

È stato documentato che la berberina è ben tollerata alle dosi terapeutiche di 500 mg e non sono state descritte intossicazioni gravi nell’uomo (44). Sono stati segnalati nausea, vomito, rumore enterocinetico, deformazione addominale,

diarrea, poliuria ed eritropenia a seguito di somministrazione orale di Rhizoma Coptis a soggetti umani adulti (45), ma non è stato specificato il dosaggio somministrato. Nessuno studio sistematico ha valutato la funzionalità degli organi durante la somministrazione acuta o cronica di sali di berberina e degli estratti di Rhizoma Coptidis (14).

## Posologia

Massima dose orale giornaliera della droga: 1,5-6 g (1, 3).

## Bibliografia

1. *Pharmacopoeia of the People's of China* (English ed.) Guangzhou, Guangdong Science and Technology press, 1992.
2. *The pharmacopoeia of Japan XII*. Tokyo, The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1991.
3. Chang HM, But PPH, eds. *Pharmacology and applications of Chinese materia medica*, Vol. 2. Singapore, World Scientific Publishing, 1987.
4. *Medicinal plants in China*. Manila, World Health Organization, 1989 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 2).
5. Hsu HY. *Oriental materia medica, a concise guide*. Long Beach, CA, Oriental Healing Arts Institute, 1986.
6. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, March 15, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
7. Pandit MK, Babu CR. Cytology and taxonomy of *Coptis teeta* Wall. (Ranunculaceae). *Botanical journal of the Linnean Society*, 1993, 111:371-378.
8. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
9. *Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
10. *European pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
11. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
12. Ikuta A, Kobayashi A, Itokawa H. Studies on the quantitative analysis of protoberberine alkaloids in Japanese, Chinese and other countries *Coptis* rhizomes by thin-layer chromatography-densitometry. *Shoyakugaku zasshi*, 1984, 38:279-282.
13. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
14. Lampe KF. Berberine. In: De Smet PAGM et al., eds. *Adverse effects of herbal drugs*, Vol. 1. Berlin, Spinger-Verlag, 1992:97-104.
15. Simeon S, Rios JL, Villar A. Pharmacological activities of protoberberine alkaloids. *Plantes médicinales et phytothérapie*, 1989, 23:202-250.
16. Kaneda Y et al. *In vitro* effects of berberine sulfate on the growth and structure of *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, and *Trichomonas vaginalis*. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1991, 85:417-425.
17. Hah FE, Ciak J. Berberine. *Antibiotics*, 1975, 3:577.
18. Uebaba K et al. Adenylate cyclase inhibitory activity of berberine. *Japanese journal of pharmacology*, 1984, 36(Suppl.1):352.



19. Hui KK et al. Interaction of berberine with human platelet alpha-2 adrenoceptors. *Life Sciences*, 1989, 49:315-324.
20. Shin DH et al. A paradoxical stimulatory effect of berberine on guinea-pig ileum contractility: possible involvement of acetylcholine release from the postganglionic parasympathetic nerve and cholinesterase inhibition. *Life sciences*, 1993, 53:1495-1500.
21. Sack RB, Froehlich JL. Berberine inhibits intestinal secretory response of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli* enterotoxins. *Infection and immunity*, 1989, 35:471-475.
22. Gaitonde BB, Marker PH, Rao NR. Effect of drugs on cholera toxin induced fluid in adult rabbit ileal loop. *Progress in drug research*, 1975, 19:519-526.
23. Sabir M, Akhter MH, Bhide NK. Antagonism of cholera toxin by berberine in the gastrointestinal tract of adult rats. *Indian journal of medical research*, 1977, 65:305-313.
24. Swabb EA, Tai YH, Jordan L. Reversal of cholera toxin-induced secretion in rat ileum by luminal berberine. *American journal of physiology*, 1981, 241:G248-G252.
25. Tai YH et al. Antisecretory effects of berberine in rat ileum. *American journal of physiology*, 1981, 241:G253-G258.
26. Guandalini S et al. Berberine effects on ion transport in rabbit ileum. *Pediatric research*, 1983, 17:423.
27. Shen ZF, Xie MZ. Determination of berberine in biological specimens by high performance TLC and fluoro-densitometric method. *Yao hsueh hsueh pao*, 1993, 28:532-536.
28. Chen QM, Xie MZ. Studies on the hypoglycemic effect of *Coptis chinensis* and berberine. *Yao hsueh hsueh pao*, 1986, 21:401-406.
29. Chen QM, Xie MZ. Effect of berberine of blood glucose regulation of normal mice. *Yao hsueh hsueh pao*, 1987, 22:161-165.
30. Vennerstrom JL et al. Berberine derivatives as antileishmanial drugs. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1990, 34:918-921.
31. Lahiri SC, Dutta NK. Berberine and chloramphenicol in the treatment of cholera and severe diarrhea. *Journal of the Indian Medical Association*, 1967, 48:1-11.
32. Khin-Maung U et al. Clinical trial of berberine in acute watery diarrhoea. *British medical journal*, 1986, 291:1601-1605.
33. Rabbani GH et al. Randomized controlled trial of berberine sulfate therapy for diarrhea due to enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*. *Journal of infectious diseases*, 1987, 155:979-984.
34. Devi AL. Berberine sulfate in oriental sore. *Indian medical gazette*, 1929, 64:139.
35. Das Gupta BM. The treatment of oriental sore with berberine acid sulfate. *Indian medical gazette*, 1930, 65:683.
36. Das Gupta BM, Dikshit BB. Berberine in the treatment of Oriental boil. *Indian medical gazette*, 1929, 67:70.
37. Lee HK et al. Effect of bacterial growth-inhibiting ingredients on the Ames mutagenicity of medicinal herbs. *Mutation research*, 1987, 192:99-104.
38. Pasqual MS et al. Genotoxicity of the isoquinoline alkaloid berberine in prokaryotic and eukaryotic organism. *Mutation research*, 1993, 286:243-252.
39. Faddejeva MD et al. Possible intercalative bindings of alkaloids sanguinarine and berberine to DNA. *IRCS medical science and biochemistry*, 1980, 8:612.
40. Nozaka T et al. Mutagenicity of isoquinoline alkaloids, especially the aporphine type. *Mutation research*, 1990, 240:267-279.
41. Morimoto I. et al. Mutagenicity screening of crude drugs with *Bacillus subtilis* Rec-assay and *Salmonella*/microsome reversion assay. *Mutation research*, 1982, 97:81-102.
42. Yamamoto K, Mizutani T, Nomura H. Studies on the mutagenicity of crude drug extracts. I. *Yakugaku zasshi*, 1982, 102:596-601.

43. Watanabe F et al. Mutagenicity screening of hot water extracts from crude drugs. *Shoyakugaku zasshi*, 1983, 37:237-240.
44. Roth L, Daunderer M, Kormann K. *Giftpflanzen. Pflanzengifte*, 3<sup>rd</sup> ed. Landsberg, Ecomed, 1988:145-146, 810.
45. Bao Y. Side effects of *Coptis chinensis* and berberine. *Chinese journal of integrated and traditional western medicine*, 1983, 3:12-13.

---

# Rhizoma Curcumae Longae

## Definizione

Rhizoma Curcumae Longae è il rizoma essiccato di *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) (1).

I rizomi essiccati di *Curcuma wenyujin* Y.H. Lee et Ling, *C. kwangsiensis* S. Lee et C.F. Liang, e *C. phaeocaulis* Val. sono anch'essi fonti ufficialmente riconosciute di Radix Curcumae o Turmeric Root-Tuber in Cina (2).

## Sinonimi

*Curcuma domestica* Valetton., *C. rotunda* L., *C. xanthorrhiza* Naves, *Amomum curcuma* Jacq. (3-5).

## Alcuni nomi comuni

Acafrao, arqussofar, asabi-e-safir, avea, cago rerega, Chiang-huang, common tumeric, curcum, curcuma, dilaw, dilaw, Gelbwurzel, gezo, goeratji, haladi, haldi, haldu, haku, halu, hardi, haridra, Huang Chiang, Hsanwen, hurid, Indian saffron, Jiānghuang, kaha, kakoenji, kalo haledo, khamin chan, khaminchan, kilunga kuku, kitambwe, kiko eea, koening, koenit, koenjet, kondin, kooneit, kunyit, kurcum, kurcum, Kurcumawurzelstock, luyang dilaw, mandano, manjano, manjal, nghe, nisha, oendre, pasupu, rajani, rame, renga, rhizone de curcuma, saffran vert, safran, safran des indes, skyer-rtsa, tumeric, tumeric root, tumeric rhizome, tumeric, ukon, ul gum, wong keong, yellow root, yii-chin, zardchob (1-3, 6-14).

## Descrizione

Pianta erbacea perenne alta fino a 1,0 m; rizoma principale robusto, carnoso, di forma pressoché ovoide (circa 3 cm di diametro e 4 cm di lunghezza). Rizoma laterale leggermente incurvato (1 cm x 2-6 cm), di colore arancio-carne; ampie foglie lanceolate, uniformemente verdi, lunghe fino a 50 cm e larghe 7-25 cm; apice acuto e caudato con base affusolata; picciolo e guaina da scarsamente a densamente pubescenti. Spiga apicale, cilindrica, lunga 10-15 cm e di 5-7 cm di diametro. Brattee bianche o bianche con la metà superiore verde chiaro, lunghe 5-6 cm, ognuna sottendente fiori; bratteole lunghe fino a 3,5 cm. Fiori giallo pallido lunghi circa 5 cm; calice tubolare, aperto su un lato, con denti ineguali; corolla bianca con tubo imbutiforme e lembo trilobato. Stami laterali, petaloidi, ampiamente ellittici, più lunghi dell'antera; filamenti uniti all'antera presso la parte centrale di quest'ultima, forniti di sperone alla base. Ovario triloculare; stilo glabro. Capsule ellissoidali. Rizoma arancio all'interno (1, 4, 6, 15).

## **Parte utilizzata: rizoma essiccato**

### **Aspetto**

Il rizoma primario è ovato, oblungo o piriforme, mentre il rizoma secondario è spesso allungato e con brevi ramificazioni; la forma arrotondata è di circa due volte più lunga che larga; la forma allungata misura 2-5 cm in lunghezza e 1-1,8 cm in diametro; esternamente è di colore da giallastro a marrone giallastro e presenta le cicatrici delle radici e le impronte anulari delle cicatrici lasciate dalle basi delle foglie; frattura cornea; internamente da giallo-arancio ad arancio, ceroso, con una corteccia separata dal cilindro centrale mediante un distinto endoderma (1, 9, 13).

### **Proprietà organolettiche**

Odore aromatico; sapore intensamente aromatico e amaro (1, 9, 13). La droga colora di giallo la saliva quando masticata (9).

### **Esame microscopico**

La sezione trasversale del rizoma è caratterizzata dalla presenza prevalente di cellule parenchimatiche arrotondate con pareti piuttosto sottili, di fasci vascolari sparsi, di endoderma ben definito, di pochi strati di sughero sviluppati sotto l'epidermide e di cellule sparse di oleoresina con contenuti brunastri. Le cellule del tessuto basale contengono anche numerosi granuli di amido. L'epidermide, con pareti sottili, è costituito da cellule cubiche di differenti dimensioni. Il cambio del sughero si sviluppa dagli strati subepidermici e, anche dopo lo sviluppo del sughero, viene mantenuta l'epidermide. Il sughero è composto generalmente da 4-6 strati di cellule parenchimatiche a forma di mattone dotate di pareti sottili. Il parenchima midollare e corticale contiene curcumina ed è ripieno di granuli di amido. I fasci vascolari corticali sono sparsi e di tipo collaterale. I fasci vascolari nella regione del midollo sono generalmente sparsi e formano cerchi discontinui appena sotto l'endoderma. I vasi hanno per la maggior parte inspessimenti a spirale e solo alcuni hanno una struttura reticolata e anulare (1, 8, 9).

### **Droga polverizzata**

Colorata di giallo scuro. Frammenti di cellule parenchimatiche contenenti numerose e alterate masse pastose di granuli di amido colorate di giallo dalla curcumina; frammenti di vasi; frammenti di cellule suberose in sezione; tricomi unicellulari sparsi; abbondanti granuli di amido; frammenti di cellule epidermiche e suberose di cui è visibile la superficie; goccioline sparse di olio, raramente riscontrabili (1, 13).

### **Areale di distribuzione**

Cambogia, Cina, India, Indonesia, Laos, Madagascar, Malesia, Filippine e Vietnam (1, 3, 16). È estesamente coltivata in Cina, India, Indonesia, Tailandia e ovunque nelle regioni tropicali, incluse quelle dell'Africa (1, 7, 13, 16).

## **Tests di identificazione**

Esami macroscopico, microscopico; tests per la presenza dei curcuminoidi con metodi colorimetrico e cromatografico su strato sottile (1).

## **Tests di purezza**

### **Microbiologia**

Nei prodotti a base di *Rhizoma Curcumae Longae*, la ricerca di *Salmonella sp.* deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono i seguenti (17-19). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di 10<sup>7</sup>/g; funghi - non più di 10<sup>5</sup>/g; *Escherichia coli* - non più di 10<sup>2</sup>/g. Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di 10<sup>5</sup>/g o mL; funghi - non più di 10<sup>4</sup>/g o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi - non più di 10<sup>3</sup>/g o mL; *Escherichia coli* - 0/g o mL.

### **Materiali organici estranei**

Non più del 2% (1, 9).

### **Ceneri totali**

Non più dell'8,0% (1, 15).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più dell'1% (1, 9, 15).

### **Materiali di estrazione solubili in acqua**

Non meno del 9,0% (1).

### **Materiali di estrazione solubili in alcool**

Non meno del 10% (1).

### **Umidità**

Non più del 10% (1).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in *Rhizoma Curcumae Longae* non è superiore a 0,05mg/kg (19). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (17) e le linee guida dell'OMS sui residui prevedibilmente assumibili con la dieta (20).

### Metalli pesanti

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito i 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente (17)

### Residui radioattivi

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (17).

### Altri tests

I tests chimici devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

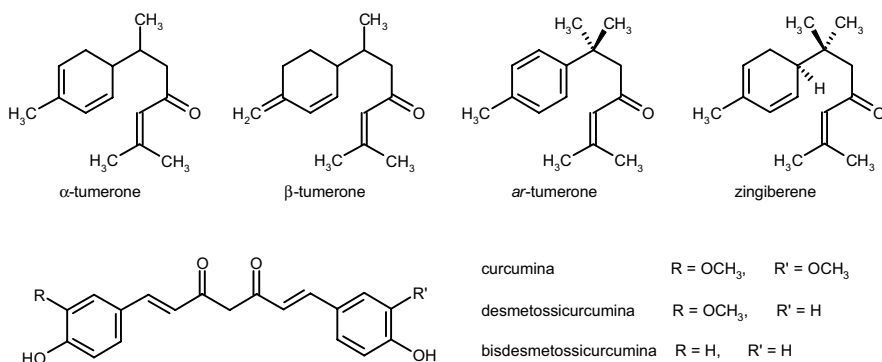
### Saggi chimici

Non meno del 4,0% di olio volatile e non meno del 3,0% di curcuminoidi (1). Analisi qualitativa cromatografica su strato sottile e liquida ad alta risoluzione (1, 21) e analisi quantitativa per i curcuminoidi totali mediante i metodi spettrofotometrico (1, 22) o cromatografico liquido ad alta risoluzione (23, 24).

### Principali costituenti chimici

Olio volatile da giallo pallido a giallo arancio (6%) composto da un certo numero di monoterpeni e sesquiterpeni, inclusi, tra gli altri, gli zingibereni, i curcumeni e l' $\alpha$ - e  $\beta$ -turmerone. I principali coloranti (5%) sono i curcuminoidi, il 50-60% dei quali è costituito da una miscela di curcumina, monodesmetossicurcumina e bisdesmetossicurcumina (1, 6, 25).

Le strutture rappresentative dei curcuminoidi sono mostrate nella figura che segue.



### Forme farmaceutiche

La droga polverizzata, i rizomi (1, 2) e le corrispondenti preparazioni (25). Conservare in ambiente asciutto, al riparo dalla luce. Esporre la droga all'aria asciutta ogni 2-3 mesi (1).

## **Usi medicinali**

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Gli utilizzi principali di Rizoma Curcumae riguardano il trattamento dell'acidità gastrica, della flatulenza o della dispepsia atonica (26-28).

### ***Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale***

Trattamento delle ulcere peptiche e del dolore e dell'infiammazione dovuti ad artrite reumatoide (2, 11, 14, 29, 30) e dell'amenorrea, della dismenorrea, della diarrea, dell'epilessia, del dolore di altra origine e delle malattie della pelle (2, 3, 16).

### ***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Trattamento dell'asma, dei foruncoli, delle contusioni, della tosse, delle vertigini, dell'epilessia, delle emorragie, delle punture di insetti, dell'ittero, della tigna, dei calcoli delle vie urinarie e della scarsa produzione di latte (3, 7, 8-10, 14).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

#### **Attività antiinfiammatoria**

L'attività antiinfiammatoria di Rizoma Curcumae Longae è stata dimostrata in modelli animali (3, 30-32). La somministrazione intraperitoneale della droga nei ratti ha efficacemente ridotto l'infiammazione sia acuta che cronica nel test dell'edema indotto dalla carragenina nella zampa del ratto, nel test della sacca granulomatosa e nel test del granuloma indotto dal pellet di cotone (32, 33). È stato riportato che l'efficacia della droga nei ratti è simile a quella dell'idrocortisone acetato o dell'indometacina nell'infiammazione indotta sperimentalmente (31, 32). La somministrazione orale del succo di curcuma o della curcuma polverizzata non ha prodotto alcun effetto antiinfiammatorio; è risultata efficace solo la somministrazione per via intraperitoneale (33). L'olio volatile ha esibito un'attività antiinfiammatoria nel test dell'artrite adiuvante di Freund nel ratto, nel test dell'edema indotto dalla carragenina nella zampa del ratto e nell'infiammazione indotta dalla ialuronidasi (32). L'attività antiinfiammatoria sembra essere mediata dall'inibizione degli enzimi tripsina e ialuronidasi (33). La curcumina e i suoi derivati sono i costituenti responsabili dell'attività antiinfiammatoria della droga (34-40). Dopo la somministrazione per via intraperitoneale, la curcumina e il curminato di sodio hanno mostrato una potente attività antiinfiammatoria nel test dell'edema acuto indotto dalla carragenina nel ratto e nel topo (41). È stato osservato che la curcumina è efficace anche dopo somministrazione orale nello stesso test (41). L'attività antiinfiammatoria della curcumina potrebbe dipendere dalla sua capacità di eliminare i radicali di ossigeno, che sono stati implicati nei processi dell'infiammazione (42). Inoltre, la somministrazione per via intraperitoneale di una frazione di polisaccaridi isolata dalla droga ha aumentato la fagocitosi nel test della clearance del carbone colloidale nel topo (43).

### **Attività contro l'ulcera peptica e la dispepsia**

La somministrazione orale di estratti acquosi o metanolici della droga ha significativamente diminuito, nel coniglio, la secrezione gastrica (44) e aumentato il contenuto di mucina nel succo gastrico (45). La somministrazione intragastrica di un estratto etanolic della droga ha inibito nei ratti la secrezione gastrica e protetto la mucosa gastrointestinale dai danni causati dal legamento del piloro, dallo stress indotto da costrizione ipotermica, dal trattamento con indometacina, reserpina e mercaptamina e da agenti citodistruttivi come il metanolo all'80%, l'acido cloridrico alla concentrazione di 0,6 mol/L, l'idrato sodico alla concentrazione di 0,2 mol/L e il cloruro di sodio al 25% (30, 46). La droga ha stimolato la produzione di muco dalla parete gastrica, reintegrando nei ratti i solfuri non proteici (46, 47). La curcumina, uno dei costituenti antiinfiammatori della droga, ha prevenuto e migliorato, attraverso la stimolazione della produzione di mucina, le lesioni gastriche indotte sperimentalmente in modelli animali (48). Tuttavia, esistono segnalazioni contraddittorie riguardo all'azione protettiva della curcumina contro le ulcere gastriche indotte dall'istamina nelle cavie (41). Inoltre, è stato documentato che sia la somministrazione intraperitoneale che quella orale della curcumina (100 mg/kg) hanno indotto la formazione di ulcere gastriche nei ratti (41, 49-51).

È stato descritto che il curcuminato di sodio inibisce specificatamente le contrazioni della muscolatura liscia dell'ileo isolato di cavia (41).

Gli effetti della curcumina sulla formazione di gas intestinale sono stati dimostrati *in vivo* e *in vitro*. L'aggiunta di curcumina ad una coltura *in vitro* di un ceppo prelevato dall'intestino di *Clostridium perfringes* e alla farina di ceci somministrata come dieta ai ratti ha prodotto una graduale riduzione della formazione di gas (41).

Sia l'olio essenziale che il curcuminato di sodio aumentano nel cane la secrezione della bile dopo somministrazione intravenosa (41). Inoltre, è risultata stimolata la muscolatura della colecisti (39).

### **Farmacologica clinica**

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, è stata ottenuta una risposta statisticamente significativa in 116 pazienti affetti da dispepsia acida, dispepsia con flatulenza o dispepsia atonica che avevano ricevuto 500 mg di droga polverizzata per quattro volte al giorno per sette giorni (27). I risultati di altre due sperimentazioni cliniche che avevano valutato gli effetti della droga sulle ulcere peptiche hanno mostrato che la somministrazione orale della droga aveva stimolato la guarigione delle ulcere e aveva diminuito il conseguente dolore addominale (28, 29).

Due studi clinici hanno rivelato che la curcumina è un efficace farmaco antiinfiammatorio (52, 53). Uno di questi studi, di breve durata (2 settimane), in doppio cieco, cross-over, ha mostrato che 18 pazienti affetti da artrite reumatoide che erano stati trattati con curcumina (1200 mg/die) o fenilbutazone (30 mg/die) avevano beneficiato in entrambi i casi di un significativo miglioramen-



to nei confronti dell'intorpidimento mattutino, della durata della deambulazione e del gonfiore alle giunture (52). L'efficacia della curcumina e del fenilbutazone nell'infiammazione post-operatoria è stata valutata nel secondo studio, condotto in doppio cieco (53). Entrambi i farmaci hanno prodotto una risposta antiinfiammatoria migliore di quella del placebo (53), ma la gravità dell'infiammazione variava notevolmente nei pazienti e non era uniformemente distribuita nei tre gruppi a confronto.

### **Controindicazioni**

Ostruzione delle vie biliari. In casi di calcolosi biliare, la droga deve essere utilizzata solo dopo aver consultato il medico (24). Ipersensibilità alla droga.

### **Avvertenze**

Nessuna informazione disponibile.

### **Precauzioni**

#### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

Rhizoma Curcumae Longae non è mutageno *in vitro* (54-56).

#### ***Gravidanza: effetti teratogeni***

Somministrato per via orale, Rhizoma Curcumae Longae non è risultato teratogeno nei topi e nei ratti (34, 57, 58).

### **Allattamento**

La secrezione dei principi attivi della droga nel latte e i suoi effetti sul neonato non sono stati studiati. Di conseguenza, la droga non deve essere precauzionalmente assunta durante l'allattamento, se non dietro prescrizione medica.

### **Uso pediatrico**

Non sono disponibili dati sulla sicurezza e sulla efficacia della droga nei bambini.

### **Altre precauzioni**

Non sono disponibili informazioni concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio.

### **Reazioni avverse**

Sono state segnalate dermatiti allergiche (69). Reazioni al test del cerotto si sono più comunemente verificate in persone che in maggior parte erano state regolarmente esposte alla sostanza o che avevano già avuto dermatiti alla punta delle dita. Le persone che non erano state preliminarmente sottoposte al farmaco hanno avuto solo in pochi casi reazioni allergiche (60).

## Posologia

Droga, 3-9 g al giorno (5-6); droga polverizzata, 1,5-3,0 g al giorno (9, 19); infuso per uso orale, 0,5-1g tre volte al giorno; tintura (1:10), 0,5-1 mL tre volte al giorno.

## Bibliografia

1. *Standard of ASEAN herbal medicine*, Vol. 1. Jakarta, ASEAN Countries, 1993.
2. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed.) Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 1992.
3. Chang HM, But PPH, eds. *Pharmacology and applications of Chinese materia medica*, Vol. 1. Singapore, World Scientific Publishing, 1986.
4. Keys JD. *Chinese herbs, their botany, chemistry and pharmacodynamics*. Retland, VT, CE, Tuttle, 1976.
5. Wren RC. *Potter's new cyclopedia of botanical drugs and preparations*. Soffron Walden, C.W. Daniel, 1988.
6. Bisset NG. *Max Witchl's herbal drugs & phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
7. Ghazanfar SA. *Handbook of Arabian medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
8. Kapoor LD. *Handbook of Ayurvedic medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1990.
9. *The Indian pharmaceutical codex, Vol.1. Indigenous drugs*. New Delhi, Council of Scientific & Industrial Research, 1953.
10. Cambie RC, Ash J. *Fijian medicinal plants*. CSIRO, Australia, 1994.
11. Iwu MM. *Handbook of African medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993.
12. Hsu HY. *Oriental materia medica, a concise guide*. Long Beach, CA, Oriental Healing Arts Institute, 1986.
13. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakiston, 1950.
14. *Medicinal plants in Viet Nam*. Manila, World Health Organization, 1989(WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No.3).
15. *Japanese standards for herbal medicines*. Tokyo, Yakuji Nippon, 1993.
16. *Medicinal plants in China*. Manila, World Health Organization, 1989(WHO Regional Publication, Western Pacific Series, No.2).
17. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
18. *Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
19. *European pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
20. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
21. Taylor SJ, McDowell II. Determination of curcuminoid pigments in turmeric (*Curcuma domestica* Val) by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Chromatographia*, 1992, 34:73-77.
22. International Organization for Standardization. Turmeric-Determination of colouring power-Spectrophotometric method. *ISO 5566*, 1982.
23. König WA et al. Enantiomeric composition of the chiral constituents of essential oils. Part. 2: Sesquiterpene hydrocarbon. *Journal of high resolution chromatography*, 1994, 17:315-320.
24. Zhao DY, Yang MK. Separation and determination of curcuminoids in *Curcuma longa* L. and its preparation by HPLC. *Yao hseh hseh pao*, 1986, 21:382-385.

25. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
26. German Commission E Monograph, *Curcuma longae rhizoma*. *Bundesanzeiger*, 1985, 223:30 November.
27. Thamlikitkul V et al. andomized double blind study of *Curcuma domestica* Val. for dyspepsia. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 1989, 72:613-620.
28. Intanonta A et al. *Treatment of abdominal pain with Curcuma longa L.* (Report submitted to Primary Health Care Office, Ministry of Public Health, Thailand, 1986.)
29. Prucksunand C et al. Effect of the long turmeric (*Curcuma longa L.*) on healing peptic ulcer: A preliminary report of 10 case studies. *Thai journal of pharmacology*, 1986, 8:139-151.
30. Musuda T et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory curcumin-related phenolics from rhizomes of *Curcuma domestica*, *phytochemistry*, 1993, 32:1557-1560.
31. Arora RB et al. Anti-inflammatory studies on *Curcuma longa* (turmeric). *Indian journal of medical research*, 1971, 59:1289-1295.
32. Yegnanarayan R, Saraf AP, Balwani JH. Comparison of antinflammatory activity of various extracts of *Curcuma longa* (Linn). *Indian journal of medical research*, 1976, 64:601-608.
33. Permpiphat U et al. Pharmacological study of *Curcuma longa*. In: *Proceedings of the Symposium of the Department of Medicinal Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand, Dec 3-4, 1990*.
34. Gupta SS, Chandra D, Mishra N. Anti-inflammatory and antihyaluronidase activity of volatile oil of *Curcuma longa* (Haldi). *Indian journal of physiology and pharmacology*, 1972, 16:254.
35. Chandra D, Gupta SS. Anti-inflammatory and antiarthritic activity of volatile oil of *Curcuma longa*. *Indian journal of medical research*, 1972, 60:138-142.
36. Tripathi RM, Gupta SS, Chandra D. Anti.trypsin and antihyluronidase acrtivity of volatile oil of *Curcuma longa* (Haldi). *Indian journal of pharmacology*, 1973, 5:260-261.
37. Ghatak N, Basu N. Sodium curcuminat as an effective antiinflammatory agent. *Indian journal of experimental biology*, 1972, 10:235-236.
38. Srimal RC, Dhawan BN. Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin) a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1973, 25:447-452.
39. Mukhopadhyay A et al. Antinflammatory and irritant activities of curcumin analogs in rats. *Agents and actions*, 1982, 12:508-515.
40. Rao TS, Basu N, Siddiqui HH. Anti-inflammatory activity of curcumin analogs. *Indian journal of medical research*, 1982, 75:574-578.
41. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta medica*, 1991, 57:1-7.
42. Kunchandy E, Rao MN. Oxygen radical scavenging activity of curcumin. *International journal of pharmacognosy*, 1990, 58:237-240.
43. Kinoshita G, Nakamura F, Maruyama T. Immunological studies on polisaccharide fractions from crude drugs. *Shoyakugaku zasshi*, 1986, 40:325-332.
44. Sakai K et al. Effects of extracts of Zingiberaceae herbs of gastric secretion in rabbits. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1989, 37:215-217.
45. Muderji B, Zaidi SH, Singh GB. Spices and gastric function. Part. I. Effect of *Curcuma longa* on the gastric secretion in rabbits. *Journal of scientific and industrial research*, 1981, 20:25-28.
46. Rafatullah S et al. Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) for gastric and duodenal antiulcer activity in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 1990, 29:25-34.
47. Bhatia A, Singh GB, Khanna NM. Effect of curcumin, its alkali salts and *Curcuma longa* oil on histamine-induced gastric ulceration. *Indian journal of experimental biolo-*

- gy, 1964, 2:158-160.
48. Sinha Met al. Study of the mechanism of action of curcumin: an antiulcer agent. *Indian journal of pharmacy*, 1975, 7:98-99.
  49. Prasad DN et al. Studies on ulcerogenic activity of curcumin. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 1976, 20:92-93.
  50. Gupta B et al. Mechanism of curcumin induced gastric ulcers in rats. *Indian journal of medical research*, 1980, 71:806-814.
  51. Srimal RC, Dhawan BN. In: Arora BA, ed. *Development of Unani drugs from herbal sources and the role of elements in their mechanism of action*. New Delhi, Hamdard National Foundation Monograph, 1985.
  52. Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on anti-rheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian journal of medical research*, 1980, 71:632-634.
  53. Satoskar RR, Shah Shenoy SG. Evaluation of antiinflammatory property of curcumin, (diferuloyl methane) in patient with postoperative inflammation. *International journal of clinical pharmacology, therapy and toxicology*, 1986, 24:651-654.
  54. Rockwell P, Raw I. A mutagenic screening of various herbs, spices and food additive. *Nutrition and cancer*, 1979, 1:10-15.
  55. Yamamoto H, Mizutani T, Nomura H. Studies on the mutagenicity of crude drug extracts. I. *Yakugaku zasshi*, 1982, 102:596-601.
  56. Nagabhushan M, Bhide SV. Nonmutagenicity of curcumin and its antimutagenic action versus chili and capsaicin. *Nutrition and cancer*, 1986, 8:201-210.
  57. Garg SK. Effect of *Curcuma longa* (rhizomes) on fertility in experimental animals. *Planta medica*, 1974, 26:225-227.
  58. Vijayalaxmi. Genetic effects of tumeric and curcumin in mice and rats. *Mutation research*, 1980, 79:125-132.
  59. Farnsworth NE, Bunyapraphatsara N, eds. *Thai medical plants, recommended for a primary health care system*. Bangkok, Prachachon, 1992.
  60. Seetharam KA, Pasricha JS. Condiments and contact dermatitis of the finger-tips. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 1987, 53:325-328.

---

# Radix Echinaceae

## Definizione

Radix Echinaceae consiste nelle radici fresche o essiccate di *Echinacea angustifolia* DC. var. *angustifolia* o della sua varietà *strigosa* McGregor o di *E. pallida* (Nutt.) Nutt. (Asteraceae) (1-3).

## Sinonimi

### ***Echinacea angustifolia* D. C. var. *angustifolia***

*Brauneria angustifolia* Heller, *Echinacea pallida* var. *angustifolia* (DC.) Cronq. (4, 5).

### ***Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt.**

*Echinacea angustifolia* Hook, *Rudbeckia pallida* Nutt., *Brauneria pallida* Britt., *Echinacea pallida* f. *albida* Steyerl (4, 5).

In passato *E. angustifolia* ed *E. pallida* sono state considerate come varietà della stessa specie o anche la stessa pianta. Tuttavia, in una revisione del genere *Echinacea* effettuata nel 1968, McGregor (4) le ha considerate due specie distinte, suddividendo ulteriormente *E. angustifolia* in due varietà (4, 5). Una considerevole quantità commerciale di “*E. angustifolia*” prodotta in Europa era, in realtà, costituita da *E. pallida*. Pertanto i dati pubblicati su *E. angustifolia* prima del 1987 e basati su materiale commerciale proveniente dall'Europa devono essere presi in considerazione con le dovute precauzioni (5).

Le attuali preparazioni commerciali sono essenzialmente ottenute dalle radici di *E. angustifolia* e di *E. pallida*; per la compilazione di una monografia sulla radice di *E. purpurea* è necessario attendere ulteriori dati.

Le Asteraceae sono anche conosciute come Compositae.

## Alcuni nomi comuni

### ***Echinacea angustifolia* DC. var. *angustifolia***

American coneflower, black sampson, cock up head, coneflower, echinacea root, Igelkopf, Indian head, Kansas snakeroot, Kegelblume, narrow-leaved purple coneflower root, purple coneflower, Sonnenhut, racine d'echinacea (5-10).

### ***Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt.**

Blasser Igelkopf, blasse Kegelblume, blasser Sonnenhut, pale coneflower root, pale purple coneflower root, pallida root (8, 10).

## Descrizione

Le specie del genere *Echinacea* sono piante erbacee perenni, robuste, con fusti semplici o ramificati. Infiorescenza singola e terminale, con fiori del disco fertili che terminano in spine (paleae). Questi sono circondati da fiori ligulati sterili, riflessi o patenti, provvisti di 2 o 3 denti all'estremità. La forma della foglia varia da lanceolata a ovata, il margine può essere dentato e la foglia stessa può essere pubescente o liscia. La radice può essere singola e fittonante oppure di aspetto fibroso (6-11).

### ***Echinacea angustifolia* DC. var. *angustifolia***

Fusti semplici o raramente ramificati, alti 10-50 cm, lisci o irsuti in basso, irsuti o tubercolato-ispidi in alto; foglie, da oblungo-lanceolate a ellittiche, intere, di colore verde scuro, da tubercolato-irsute a tubercolato-ispide; foglie basali brevemente o lungamente picciolate, lunghe 5-27 cm e larghe 1-4 cm, foglie cauline inferiori picciolate, lunghe 4-15 cm e larghe 0,5-3,8 cm; foglie cauline superiori sessili e acute; capolini alti 1,5-3 cm e larghi 1,5-2,5 cm escluse le ligule; fillari disposti in tre o quattro serie, lanceolati, acuti, interi, lunghi 6-11 mm e larghi 2-3 mm, tubercolato-irsuti o tubercolato-ispidi; fiori ligulati patenti, lunghi 2-3,8 cm e larghi 5-8 mm, bianchi, rosati o purpurei; corolle dei fiori tubulosi lunghe 6-8,5 mm, con lobi lunghi 1,2-2 mm; acheni lunghi 4-5 mm con pappo formato da una coroncina dentata; granuli pollinici gialli, di 19-26  $\mu\text{m}$  di diametro; numero cromosomico:  $n = 11$  (4).

### ***Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt.**

Fusti semplici, raramente ramificati, alti 40-90 cm, sparsamente irsuti inferiormente, più densamente superiormente; foglie da oblungo-lanceolate a lungamente ellittiche, intere, di colore verde scuro, irsute su entrambe le facce, con tre nervature; foglie basali lunghe 10-35 cm e larghe 1-4 cm; foglie cauline lunghe 10-25 cm e larghe 1-2,5 cm, acute, da picciolate in basso a sessili in alto; fillari da lanceolati a strettamente oblonghi, lunghi 8-17 mm e larghi 2-4 mm, irsuti, ciliati, disposti in tre o quattro serie che passano gradualmente alle palee echinacee; fiori ligulati riflessi, lunghi 4-9 cm e larghi 5-8 mm, purpurei, rosa o bianchi; palee lunghe 1-1,3 cm con corpo lungo 8-10 mm e barba lunga 2,5-3,5 mm; fiori tubulosi lunghi 8-10 mm con lobi di 2-3 mm; acheni lunghi 3,7-5 mm, glabri, con pappo a coroncina dentata con denti quasi uguali, maggiori di 1 mm; granuli pollinici bianchi, di 24-28  $\mu\text{m}$  di diametro; numero cromosomico:  $n = 22$  (4).

## Parte utilizzata: radici fresche o essiccate

### **Aspetto**

#### ***Echinacea angustifolia* DC. var. *angustifolia***

Cilindrica, o lievemente affusolata e qualche volta ritorta a spirale, che passa impercettibilmente a un rizoma nella parte superiore; diametro del rizoma fino

a circa 15 mm, diametro delle radici 4-10 mm; superficie esterna di colore variabile dal marrone pallido al marrone giallastro; rizomi coronati dai resti del fusto aereo e talvolta con impronte anulari sulla superficie; radici corrugate longitudinalmente e profondamente solcate; radice a frattura semplice quando secca, ma resistente e flessibile se esposta all'aria (12).

***Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt**

Aspetto simile a quello di *E. angustifolia* (5-7).

**Proprietà organolettiche**

Lieve odore aromatico; sapore inizialmente dolce, che diventa rapidamente amaro, lasciando una sensazione di pizzicore sulla lingua (12).

**Esame microscopico**

Le radici delle due specie sono molto simili. La sezione trasversale mostra una sottile scorza esterna separata dall'ampio xilema mediante un cambio ben distinto; nel rizoma si trova un piccolo midollo circolare. Sughero composto da numerosi strati di cellule con pareti sottili contenenti un pigmento marrone giallastro; corteccia parenchimatosa; rizoma con alcuni piccoli gruppi di fibre lignificate con pareti inspessite presenti nel periciclo; floema e xilema composti da intrecci molto stretti di tessuto vascolare separati da ampi raggi midollari non lignificati; vasi dello xilema lignificati, di 25-75  $\mu\text{m}$  di diametro, solitamente con inspessimenti reticolati ma talvolta con inspessimenti spiralati o anulari; cellule petrose singole o in piccoli gruppi, considerevolmente variabili per forma e dimensione, da arrotondate a rettangolari ad allungate e simili a fibre, fino a 300  $\mu\text{m}$  di lunghezza e 20-40  $\mu\text{m}$  di larghezza, con spazi intercellulari contenenti un denso deposito nero; canali schizogeni di oleoresina; masse sferocristalline di inulina diffuse ovunque nel tessuto parenchimatosa. In *E. angustifolia*, i canali di oleoresina, di 80-150  $\mu\text{m}$  di diametro e contenenti oleoresina arancio-giallastra, sono presenti soltanto all'esterno del cilindro centrale, mentre in *E. pallida* sono presenti sia all'interno che all'esterno. In *E. angustifolia*, le fibre strette e lignificate, lunghe 300-800  $\mu\text{m}$ , sono presenti in gruppi sparsi e generalmente circondate da depositi di fitomelanina, mentre in *E. pallida* sono presenti solamente alla periferia della corteccia e sono per la maggior parte singole, piú larghe e piú corte, di 100-300  $\mu\text{m}$ , mentre la fitomelanina è spesso assente (9, 12).

**Droga polverizzata**

***E. angustifolia***

Il rizoma polverizzato e le radici sono di colore marrone con un odore lievemente aromatico e un sapore inizialmente dolce, che diviene rapidamente amaro e lascia una sensazione di pizzicore sulla lingua. Cellule poligonali del sughero con pareti sottili e contenuti rosso-marrone; vasi lignificati con inspessimenti reticolati; numerose cellule petrose di varie forme; frammenti di canali di oleoresina con contenuto marrone rossastro; abbondante parenchima con pareti sottili e con masse sferocristalline di inulina (12).

### ***E. pallida***

Non sono attualmente disponibili descrizioni della droga polverizzata di *E. pallida*.

### **Areale di distribuzione**

Le specie del genere *Echinacea* sono native del versante Atlantico degli Stati Uniti d'America e del Canada, ma non del Messico. I loro centri di distribuzione si trovano negli Stati Uniti d'America: Arkansas, Kansas, Missouri e Oklahoma (4). *E. pallida* è stata coltivata in Europa per numerosi anni ed è stata confusa con *E. angustifolia* (9).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico e microscopico (5-7, 9, 12). Finger-prints chimici dei costituenti lipofili, degli echinacosidi e di altri derivati dell'acido caffeico negli estratti metanolici possono essere ottenuti mediante cromatografia su strato sottile e cromatografia liquida ad alta risoluzione (5, 13, 14).

### **Tests di purezza**

#### ***Microbiologia***

Nei prodotti di Radix Echinaceae, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (15-17). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di  $10^7$ /g; funghi - non più di  $10^5$ /g; *Escherichia coli* - non più di  $10^2$ /g. Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5$ /g o mL; funghi - non più di  $10^4$ /g o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi - non più di  $10^3$ /g o mL; *Escherichia coli* - 0/g o mL.

#### ***Materiali organici estranei***

Non più del 3% (2, 3, 12). La droga non deve contenere radici di *Parthenium integrifolium* L., comunemente conosciuto come "American feverfew", che sono state trovate presenti come adulteranti in Radix Echinaceae o sono state usate come surrogati di questa droga (5, 6, 9, 13).

#### ***Ceneri totali***

Non più del 9% (12).

#### ***Ceneri insolubili negli acidi***

Non più dell'3% (12).

#### ***Materiali di estrazione solubili in acqua***

Non meno del 15% (12).

#### ***Umidità***

Non più del 10% (3).



### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in Radix Echinaceae non è superiore a 0,05 mg/kg (17). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (15) e le linee guida dell'OMS sui residui prevedibilmente assumibili con la dieta (18).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente (15)

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (15).

### **Altri tests**

I tests chimici e i tests per i materiali di estrazione solubili in etanolo diluito devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

### **Saggi chimici**

Olio essenziale (0,2-2%) ed echinacoside (0,4-1,7%) nelle radici di entrambe le specie *E. angustifolia* ed *E. pallida* (5). Analisi quantitativa dei derivati dell'echinacoside, della cinarina, dell'acido cicorico, dell'acido clorogenico e degli altri costituenti mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione (5, 19).

### **Principali costituenti chimici**

È stato identificato un certo numero di costituenti chimici della droga, la cui attività biologica è stata documentata; fra questi costituenti figurano l'olio volatile, le alcammidi, i polialcheni e i polialchini, i derivati dell'acido caffeico e i polisaccaridi (5-7, 9-11).

L'olio volatile contiene, fra gli altri composti, il pentadeca-(1,8-*Z*)-diene (44%), l'1-pentadecene, i chetoalchini e i chetoalcheni.

Nelle radici sono state trovate più di 20 alcammidi, che per la maggior parte sono le isobutilammidi di acidi grassi alifatici a catena lineare C<sub>11</sub>-C<sub>16</sub> con legami olefinici o acetilenici o con entrambi; la più alta concentrazione di questi composti si ritrova in *E. angustifolia*, seguita da quella in *E. purpurea* e da quella più bassa in *E. pallida*. La principale alcammide è una miscela di isomeri isobutilammidici dell'acido dodeca-2,4,8,10-tetraenoico.

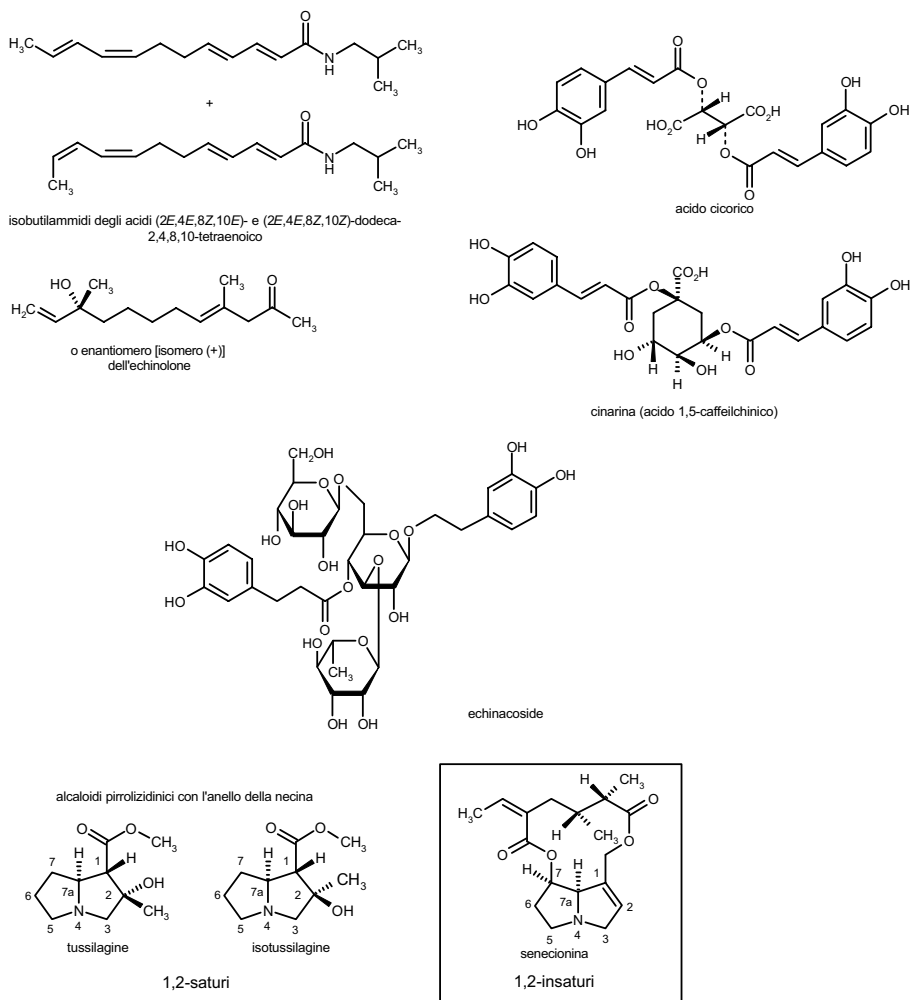
I derivati degli esteri dell'acido caffeico presenti nella droga comprendono l'echinacoside, la cinarina e l'acido cicorico. La cinarina è presente soltanto in *E. angustifolia*, la qual cosa permette di distinguere dalla specie strettamente correlata *E. pallida*.

I costituenti polisaccaridici sono di due tipi: un eterossilano di massa mole-

colore relativa di circa 35.000 e un arabinoramnogalattano di massa molecolare relativa di circa 45.000.

Altri costituenti sono rappresentati da tracce di alcaloidi pirrolizidinici (tussilagine (0,006%) e isotussilagine). A tali concentrazioni, gli alcaloidi in questione non vengono considerati tossici (7, 20) e poiché sono privi dell'anello 1,2-insaturo della necina che è presente negli alcaloidi tipo senecionine (v. la struttura riportata nel riquadro) individuate nelle specie di *Senecio*, sono anche considerati privi di potenziale epatotossico (5).

Le strutture rappresentative dei costituenti di Radix Echinaceae sono illustrate nella figura sottostante.



## Forme farmaceutiche

Radici polverizzate e loro preparazioni galeniche per uso interno (9).

## **Usi medicinali**

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Le preparazioni di *Radix Echinaceae* vengono somministrate per via orale come coadiuvanti nella cura del raffreddore e delle infezioni delle vie respiratorie e del tratto urinario (1, 5-7, 9, 11, 21-23). Gli effetti benefici nel trattamento di queste infezioni vengono generalmente attribuiti alla stimolazione della risposta immunitaria (5, 6, 9, 10).

### ***Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale***

Nessuno.

### ***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Trattamento delle infezioni fungine, degli effetti collaterali da radioterapia, dell'artrite reumatoide e degli avvelenamenti alimentari (1, 5, 6, 9, 24).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

L'evidenza che *Radix Echinaceae* è un efficace immunostimolante deriva da oltre 350 studi scientifici compiuti negli ultimi 50 anni. Numerosi studi *in vitro* e *in vivo* hanno documentato che a seguito della somministrazione di estratti di *Radix Echinaceae* viene attivata una risposta immunitaria. L'effetto immunostimolante viene attuato per mezzo di tre meccanismi: l'attivazione della fagocitosi e la stimolazione dei fibroblasti, l'aumento dell'attività respiratoria e l'incremento della motilità dei leucociti (5, 9, 11). Estratti standardizzati della radice e della parte aerea delle tre specie di *Echinacea* sono stati valutati per la loro capacità di aumentare la fagocitosi. Tutti gli estratti etanolici della radice hanno aumentato *in vitro* la fagocitosi (25). È stato anche riportato che a seguito del trattamento con *Echinacea* si verifica l'inibizione della ialuronidasi, la stimolazione dell'attività della corteccia surrenalica, la stimolazione della produzione di properdina (una proteina sierica che neutralizza i batteri e i virus) e la stimolazione della produzione di interferone (26). L'attività farmacologica di *Echinacea* sp. è stata attribuita oltre che all'olio essenziale, a cinque tipi di componenti, cioè le alchilammidi, i derivati dell'acido caffeico, i polialchini, i polialcheni e i polisaccaridi (6). Le ammidi lipofile, le alcammidi e i derivati dell'acido caffeico sembrano contribuire all'attività immunostimolante degli estratti alcoolici di *Echinacea* mediante la stimolazione della fagocitosi da parte dei granulociti neutrofili polimorfonucleati (5, 23, 27). Anche i polisaccaridi ad alto peso molecolare, inclusi l'eterossilano, che attiva la fagocitosi, e l'arabingalattano, che promuove il rilascio del fattore di necrosi tumorale e la produzione di interleuchina-1 e di interferone beta (24, 26), sono stati implicati nell'attività degli estratti acquosi e della droga polverizzata quando assunti per via orale. L'attività immunostimolante complessiva degli estratti alcoolici e acquosi di

*Echinacea* sembra dipendere dagli effetti combinati di un gran numero di costituenti (5, 9, 27).

Gli estratti di *Echinacea* inibiscono la ialuronidasi streptococcica e tissutale (28). Viene ritenuto che l'inibizione della ialuronidasi tissutale e batterica localizzi l'infezione e prevenga l'infiltrazione o la dispersione degli agenti causativi in altre parti del corpo. In aggiunta all'attività antiialuronidasica diretta, è stata documentata l'esistenza di un altro effetto indiretto sul sistema acido ialuronico-ialuronidasi (29, 30). La stimolazione della produzione di nuovo tessuto mediante l'aumento dell'attività dei fibroblasti e la stimolazione della fagocitosi nel sangue e nei tessuti appaiono essere coinvolti nel meccanismo di questa azione (29).

Gli estratti di *Echinacea* possiedono attività antiinfiammatoria. Una frazione alchilammidica ottenuta dalle radici di *Echinacea* ha marcatamente inibito in un modello *in vitro* l'attività della 5-lipossigenasi (leucociti porcini) (31). È stato documentato che l'applicazione topica di un estratto grezzo polisaccaridico da *E angustifolia* riduce l'infiammazione nel test dell'edema di zampa di ratto (32, 33).

### **Farmacologica clinica**

È stato effettuato uno studio clinico contro placebo su 160 pazienti con infezioni alle vie respiratorie superiori (34). Un significativo miglioramento è stato ottenuto dopo che i pazienti sono stati trattati con 90 gocce/die (900 mg di radice) di una tintura idroalcolica (1 : 5). La durata della malattia è diminuita da 13 a 9,8 giorni nel caso delle infezioni batteriche e da 12,9 a 9,1 giorni nel caso delle infezioni virali (34).

## **Controindicazioni**

### **Uso esterno**

Allergia alle Asteraceae.

### **Uso interno**

La droga non deve essere usata in presenza di malattie gravi, quali la tubercolosi, la leucocitosi, la collagenosi, la sclerosi multipla, l'AIDS, le infezioni da HIV e le malattie autoimmuni. Le preparazioni di *Echinaceae* non devono essere somministrate a persone con accertata allergia alle piante della famiglia delle Asteraceae (1). La somministrazione per via parenterale è stata raramente prescritta a causa di possibili effetti collaterali (v. Reazioni indesiderate).

## **Avvertenze**

Nessuna.

## **Precauzioni**

### **Generali**

L'uso interno non deve superare un periodo di 8 settimane (1).

### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

I tests di mutagenità e cancerogenità sono risultati negativi (5, 9, 35). Dosi con concentrazioni di polisaccaridi fino a 500 mg/mL non hanno causato alcun aumento dello scambio di cromatidi gemelli o aberrazioni strutturali cromosomiche (35).

### ***Gravidanza: effetti teratogeni***

Nessuna informazione disponibile. Di conseguenza, non è generalmente consigliata la somministrazione di *Radix Echinaceae* durante la gravidanza (1).

### ***Allattamento***

Nessuna informazione disponibile. Di conseguenza le puerpere non devono assumere senza consultare il medico *Radix Echinaceae* durante l'allattamento (1).

### ***Uso pediatrico***

La somministrazione delle preparazioni di *Echinacea* ai bambini non è consigliabile, salvo diversa prescrizione medica.

### ***Altre precauzioni***

Non sono disponibili informazioni concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio ed effetti non teratogeni durante la gravidanza.

## **Reazioni indesiderate**

### ***Uso esterno***

Reazioni allergiche.

### ***Uso interno***

Reazioni allergiche, tremori, febbre e mal di testa.

## **Posologia**

### ***Radice di E. angustifolia***

Salvo diversa prescrizione, infuso tre volte al giorno fra i pasti preparato versando acqua bollente (circa 150 mL) su circa mezzo cucchiaino da té di droga in polvere (circa 1 g), lasciando macerare per 10 minuti e filtrando (7).

Estratto fluido (1: 5 etanolo al 45%), 0,5-1 mL tre volte al giorno (7). Tintura (1 : 5 etanolo 45%) 2-5 mL tre volte al giorno (7).

### ***Radice di E. pallida***

Salvo diversa prescrizione: dose giornaliera, tintura (1 : 5 con etanolo al 50% in volume) ottenuta da una quantità di estratto secco (etanolo al 50%) corrispondente a 900 mg di radice (9).

## Bibliografia

1. German Commission E Monograph, Echinaceae angustifoliae radix; Echinaceae pallidae radix. *Bundesanzeiger*, 1992, 162:29 August.
2. *National formulary*, IX. Washington, DC, American Pharmaceutical Association, 1950.
3. *Deutsches Arzneibuch 1996*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
4. McGregor RL. The taxonomy of the genus *Echinaceae* (Compositae). *University of Kansas science bulletin*, 1968, 48:113-142.
5. Bauer R, Wagner H. *Echinaceae* species as potential immunostimulatory drugs. In: Wagner H, Farnsworth NR, eds. *Economic and medicinal plants research, Vol.5*. London, Academic Press, 1991:253-321.
6. Awang DVC, Kindack DG. Herbal medicine, *Echinaceae*. *Canadian pharmaceutical journal*, 1991, 124:512-516.
7. Bradley PR, ed *British Herbal compendium, Vol. 1*. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992.
8. Hänsel R et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 5<sup>th</sup> ed., Vol. 6. Berlin, Spinger, 1994.
9. Bisset NG. *Max Witchl's herbal drugs & phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
10. Foster S. *Echinaceae, the purple coneflowers*. Austin, TX, The American Botanical Council, 1991 (Botanical Series, 301).
11. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
12. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1990.
13. Bauer R, Khan IA, Wagner H.. Echinaceae-Drogen, Standardisierung mittels HPLC und DC. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1986, 126:1065-1070.
14. Bauer R, Khan IA, Wagner H. *Echinaceae: Nachweis einer Verfälschung von Echinaceae purpurea* (L) Moench. mit *Parthenium integrifolium* L. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1987, 127:1325-1330.
15. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
16. *Deutsches Arzneibuch 1996, Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
17. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
18. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
19. Bauer R, Remiger P, Wagner H. *Echinacea-Vergleichende DC- und HPLC-Analyse der Herba-Drogen von Echinacea purpurea, E. pallida und E. angustifolia* (3. Mitt.). *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1988, 128:174-180.
20. Röder E, Weidenfeld H, Hille T, Brits-Kirstgen R, Pyrrolizidine in *Echinacea angustifolia* DC and *Echinacea purpurea* M. Isolation and analysis. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1984, 124:2316-2317.
21. Iwu MM. *Handbook of African medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993.
22. Schöneberger D. The influence of immune-stimulating effects of pressed juice from *Echinacea purpurea* on the course and severity of colds. *Forum immunologie*, 1992, 8:2-12.
23. Melchart D et al. Immunomodulation with *Echinaceae*: a systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine*, 1994, 1:245-254.
24. Viehmann P. Results of treatment with an Echinacea-based ointment. *Erfahrungsheilkunde*, 1978, 27:353-358.
25. Bauer R et al. Immunological *in vivo* examinations of *Echinacea* extracts. *Arzneimittel-Forschung*, 1988, 38:276-281.

26. Haas H. *Arzneipflanzenkunde*. Mannheim, BI Wissenschaftsverlag, 1991:134-135.
27. Bauer R, Wagner H. *Echinacea. Handbuch für Apotheker und andere Naturwissenschaftler*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1990.
28. Busing KH. Hyaluronidase inhibition by Echinacin. *Arzneimittel-Forschung*, 1952, 2:467-469.
29. Koch FE, Haase H. A modification of the spreading test in animal assays. *Arzneimittel-Forschung*, 1952, 2:464-467.
30. Koch FE, Uebel H. The influence of *Echinacea purpurea* upon the hypohyseal-adrenal system. *Arzneimittel-Forschung*, 1953, 3:133-137.
31. Wagner H et al. *In vitro* inhibition of arachidonate metabolism by some alkaloids and prenylated phenols. *Planta medica*, 1988, 55:566-567.
32. Tubaro A et al. Anti-inflammatory activity of a polysaccharidic fraction of *Echinacea augustifolia*. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1987, 39:567-569.
33. Tragni E et al. Anti-inflammatory activity of *Echinacea augustifolia* fractions separated on the basis of molecular weight. *Pharmaceutical research communications*, 1988, 20(Suppl. V):87-90.
34. Bräuning B, Knick E. Therapeutische Erfahrungen mit Echinaceae pallide bei grip-palen Infekten. Ergebnisse einer plazenokontrollierten Doppelblindstudie. *Naturheilpraxis*, 1993, 46:72-75.
35. Kraus C, Abel G, Schimmer O. Untersuchung einiger Pyrrolizidinalkaloide auf chromosomenschädigende Wirkung in menschlichen Lymphocyten *in vitro*. *Planta medica*, 1985, 51:89-91.

---

# Herba Echinaceae Purpureae

## Definizione

Herba Echinaceae Purpureae consiste nelle parti aeree fresche o essiccate di *Echinacea purpurea* (L.) Moench raccolta in piena fioritura (Asteraceae) (1).

## Sinonimi

*Brauneria purpurea* (L.) Britt., *Echinacea intermedia* Lindl., *E. purpurea* (L.) Moench f., *E. purpurea* (L.) Moench var. *arkansana* Steyererm., *E. speciosa* Paxt., *Rudbeckia purpurea* L., *R. hispida* Hoffm., *R. serotina* Sweet (2, 3).

Le Asteraceae sono conosciute anche come Compositae.

## Alcuni nomi comuni

Coneflower, purple, corneflower herb, purpurfarbener Igelkopf, purpurfarbene Kegelblume, purpurfarbener Sonnenhut, red sunflower, roter Sonnenhut (4-8).

## Descrizione

Robusta pianta erbacea perenne. Fusti eretti, robusti, ramificati, irsuti o glabri, alti 60-180 cm; foglie basali da ovate a ovato-lanceolate, acute, grossolanamente o finemente seghettate, piccioli lunghi fino a 25 cm, lamine lunghe fino a 20 cm e larghe fino a 15 cm, bruscamente assottigliate alla base, spesso cordate, decorrenti sul picciolo, con 3-5 nervature; foglie cauline lunghe 7-20 cm e larghe 1,5-8 cm, picciolate le inferiori e sessili le superiori, da grossolanamente dentate a intere, ruvide al tatto su entrambe le pagine; fillari lineare-lanceolati, assottigliati, interi, pubescenti sulla faccia esterna, ciliati, che passano alle pagliette; capolini lunghi 1,5-3 cm e larghi 5-10 mm, di colore purpureo; pagliette interne lunghe 9-13 mm, con barba lunga quanto la metà del corpo; corolle dei fiori del disco lunghe 4,5-5,5 mm, con lobi lunghi 1 mm; achenio lungo 4-4,5 mm, pappo a coroncina sottile di denti regolari; granuli pollinici gialli, di 19-21 µm di diametro; numero cromosomico:  $n = 11$  (2).

## Parte utilizzata: parte aerea fresca o essiccata

### Aspetto

Le caratteristiche macroscopiche di Herba Echinaceae Purpureae sono riportate alla voce "Descrizione". Non è attualmente disponibile una descrizione sintetica.



### **Proprietà organolettiche**

Odore leggermente aromatico; sapore inizialmente dolce, che diventa rapidamente amaro.

### **Esame microscopico**

Non è attualmente disponibile una descrizione delle caratteristiche microscopiche della sezione trasversale delle parti aeree della pianta.

### **Droga polverizzata**

Nessuna informazione disponibile.

### **Areale di distribuzione**

*Echinacea purpurea* è nativa del versante Atlantico degli Stati Uniti d'America e del Canada, ma non del Messico. Il baricentro di distribuzione si trova negli Stati Uniti d'America: Arkansas, Kansas, Missouri e Oklahoma (2). *Echinacea purpurea* è stata introdotta come pianta medicinale oggetto di coltivazione in alcune regioni dell'Africa settentrionale e orientale e in Europa (9).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico (2) e, negli estratti metanolici, mediante cromatografia su strato sottile e cromatografia liquida ad alta risoluzione (4, 10-13) dei costituenti lipofili e dell'acido cicorico.

### **Tests di purezza**

#### **Microbiologia**

Nei prodotti di Herba Echinaceae Purpureae, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (14-16). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di  $10^7/g$ ; funghi - non più di  $10^5/g$ ; *Escherichia coli* - non più di  $10^2/g$ . Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5/g$  o mL; funghi - non più di  $10^4/g$  o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi - non più di  $10^3/g$  o mL; *Escherichia coli* - 0/g o mL. Preparazioni per uso esterno: batteri aerobici - non più di  $10^2/g$  o mL; funghi - non più di  $10^2/g$  o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram negativi - non più di  $10^1/g$  o mL.

#### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in Herba Echinaceae Purpureae non è superiore a 0,05mg/kg (16). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (14) e le linee guida dell'OMS sui residui prevedibilmente assumibili con la dieta (17).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito i 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente (14)

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (14).

### **Altri tests**

I tests chimici e i tests per le ceneri insolubili in acidi, per i materiali di estrazione solubili in etanolo diluito, per i materiali organici estranei, per l'umidità, per le ceneri totali e per i materiali di estrazione solubili in acqua devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

### **Saggi chimici**

Per la determinazione dell'olio essenziale (0,08-0,32%) e dell'acido cicorico (1,2-3,1%) (4). Analisi quantitativa degli echinacosidi, dell'acido cicorico, delle isobutilammidi e degli altri costituenti mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione (4). Analisi quantitativa delle alcammidi e dei derivati dell'acido caffeico mediante cromatografia su strato sottile e cromatografia liquida ad alta risoluzione (4, 12).

### **Principali costituenti chimici**

È stato identificato in Herba Echinaceae Purpureae un certo numero di costituenti chimici, fra i quali sono compresi le alcammidi, i polialcheni, i polialchini, i derivati dell'acido caffeico e i polisaccaridi (3, 5-9).

L'olio volatile contiene, tra gli altri componenti, il borneolo, l'acetato di borneolo, il pentadeca-8-(Z)-en-2-one, il germacrene D, il cariofillene e il cariofillene epossido.

Nella parte aerea di Herba Echinaceae Purpureae sono state trovate le isobutilammidi di acidi grassi alifatici a catena lineare C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> con legami olefinici o acetilenici (o di entrambi i tipi) assieme a isobutilammidi isomeriche dell'acido dodeca-(2E,4E,8Z,10E/Z)-tetraenoico.

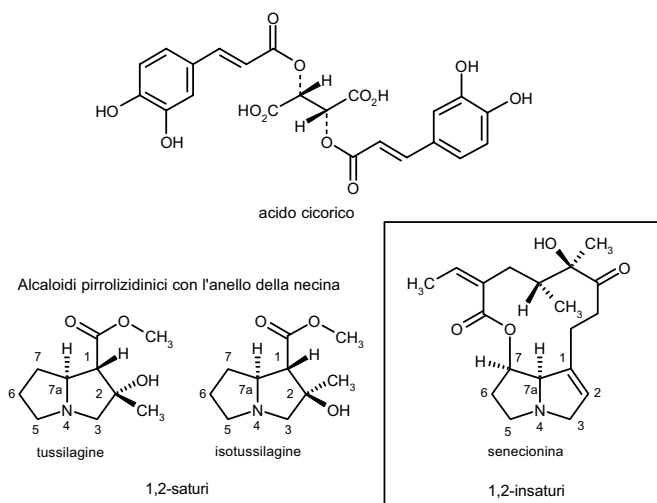
L'acido cicorico è il principale costituente attivo appartenente alla classe chimica degli esteri dell'acido caffeico rinvenuto nelle parti aeree di *Echinacea purpurea*, il quale si trova nella pianta a concentrazioni variabili fra l'1,2 e il 3,1%. Sono presenti anche l'estere metilico e altri derivati dell'acido cicorico.

I polisaccaridi di Herba Echinaceae Purpureae sono di due tipi: un eterossilano di massa molecolare media relativa di circa 35.000 (per es., PS-I) e un arabinrammogalattano di massa molecolare media relativa di circa 45.000 (per es., PS-II).

Altri costituenti sono presenti in tracce e fra questi si trovano anche alcaloidi di pirrolizidinici (tussilagine (0,006%) e isotussilagine). A tali concentrazioni, gli

alcaloidi in questione non vengono considerati tossici e poiché sono privi dell'anello 1,2-insaturo della necina che è presente negli alcaloidi tipo senecionine (v. la struttura riportata nel riquadro) individuate nelle specie di *Senecio* sono anche considerati privi di potenziale epatotossico (3).

Le strutture rappresentative dei costituenti di *Radix Echinaceae* sono illustrate nella figura sottostante.



## Forme farmaceutiche

Droga polverizzata, succo di spremitura e loro preparazioni galeniche per uso interno ed esterno (1, 3).

## Usi medicinali

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

*Herba Echinaceae Purpureae* viene somministrata per via orale come terapia di supporto del raffreddore e delle infezioni delle vie aeree superiori e del tratto urinario (1, 3, 5, 7, 8, 18). Gli effetti benefici nel trattamento di queste infezioni vengono generalmente attribuiti alla stimolazione della risposta immunitaria (3, 5, 7). L'uso esterno riguarda la riparazione delle ferite e il trattamento di malattie infiammatorie della pelle (1, 3, 5, 7, 8, 9, 19).

### ***Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale***

Nessuno.

### **Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici**

Altri impieghi medicinali di *Herba Echinaceae Purpureae* sono il trattamento delle infezioni fungine, degli effetti collaterali provocati dalla radioterapia, dell'artrite reumatoide, degli avvelenamenti del sangue e degli avvelenamenti alimentari (1, 5, 7, 9).

## **Farmacologia**

### **Farmacologia sperimentale**

L'evidenza che *Radix Echinaceae* è un efficace immunostimolante deriva da numerosi studi scientifici. Viene ritenuto che l'effetto immunostimolante venga esercitato per mezzo di tre meccanismi: l'attivazione della fagocitosi e la stimolazione dei fibroblasti, l'aumento dell'attività respiratoria e l'incremento della motilità dei leucociti (3, 5, 8). L'attività fagocitica degli estratti standardizzati della parte aerea di *E purpurea* è stata studiata sperimentalmente. Un liofilizzato del succo di spremitura di *Herba Echinaceae Purpureae* ha significativamente aumentato *in vitro* la percentuale dei granulociti umani fagocitanti e ha stimolato la fagocitosi di particelle di lievito (20, 21). È stato anche riportato che a seguito del trattamento con *Echinacea* si verifica l'inibizione della ialuronidasi, la stimolazione dell'attività della corteccia surrenalica, la stimolazione della produzione di properdina (una proteina sierica che neutralizza i batteri e i virus) e la stimolazione della produzione di interferone (22). L'attività farmacologica di *Echinacea* sp. è stata attribuita, oltre che all'olio essenziale, a cinque sue frazioni, propriamente quelle che contengono le alchilammidi, i derivati dell'acido caffeico, i polialchini, i polialcheni e i polisaccaridi (7). Le ammidi lipofile, le alcammidi e i derivati dell'acido caffeico sembrano contribuire all'attività immunostimolante degli estratti alcoolici di *Echinacea* stimolando la fagocitosi da parte dei granulociti neutrofilici polimorfonucleati (3, 23, 24). I polisaccaridi ad alto peso molecolare, incluso l'eterossilano, che attiva la fagocitosi, e l'arabingalattano, che promuove il rilascio del fattore di necrosi tumorale e la produzione di interleuchina-1 e di interferone beta (19, 22), sono stati ugualmente implicati nell'attività degli estratti acquosi e della droga polverizzata quando assunti per via orale. L'attività immunostimolante complessiva degli estratti alcoolici e acquosi di *Echinacea* sembra dipendere dagli effetti combinati di molteplici costituenti (3, 5, 23).

L'applicazione topica degli estratti di *Echinacea* è stata tradizionalmente usata per facilitare la guarigione delle ferite. La prima ricerca sul meccanismo di questa azione è stata quella pubblicata da Büsing (25), che ha analizzato gli effetti di *Echinacea* sp. sugli streptococchi e sulla ialuronidasi tissutale. Viene ritenuto che l'inibizione della ialuronidasi tissutale e batterica localizzi l'infezione e prevenga l'infiltrazione o la dispersione degli agenti causativi in altre parti del corpo. In aggiunta all'attività antiialuronidasi diretta, è stata documentata l'esistenza di un altro effetto indiretto sul sistema acido ialuronico-ialuronidasi (26). Appaiono essere coinvolte nel meccanismo di questa azione la stimolazione della produzione di nuovo tessuto mediante l'aumento dell'attività dei fibroblasti e la stimolazione della fagocitosi nel sangue e nei tessuti (26).

La frazione polisaccaridica (echinacina B) sembra stimolare la guarigione delle ferite formando un complesso polisaccaride-acido ialuronico che indirettamente porta all'inibizione dell'attività ialuronidasi (27).

In esperimenti *in vitro*, un estratto etanólico (65% in volume) di *Herba Echinaceae Purpureae* ha inibito la contrazione del collagene indotta dai fibroblasti di topo, misurata in base al diametro del lattice di collagene (28).

Macrofagi di topo pretrattati con polisaccaridi isolati dal sovrinatante di una coltura di cellule di *Herba Echinaceae Purpureae* hanno aumentato la produzione del fattore di necrosi tumorale alfa, dell'interluchina-1 e dell'interferone beta-2 e la citotossicità nei confronti di cellule tumorali e microorganismi (*Leishmania enriettii*) (29-31).

I polisaccaridi purificati isolati da colture su vasta scala di cellule di *E. purpurea* hanno aumentato la motilità spontanea di leucociti polimorfonucleati umani in agar diluito e hanno incrementato la capacità di queste cellule di uccidere *Staphylococcus aureus*. Monociti umani sono stati attivati alla secrezione del fattore di necrosi tumorale alfa, dell'interluchina-1 e dell'interluchina-6, mentre è risultata inalterata l'espressione degli antigeni di classe II dei leucociti umani (32).

L'attività antivirale dei derivati puri dell'acido caffeico risulta dimostrata (33). L'incubazione del virus vescicolare della stomatite (VSV) con 125 mm/mL di acido cicorico per 4 ore ha ridotto di oltre il 50% il numero delle particelle virali in cellule murine L-929 (34).

## **Farmacologia clinica**

È stata recentemente effettuata in Germania una rassegna di 26 studi clinici controllati (18 randomizzati, 11 in doppio cieco) (24). Di questi studi, diciannove avevano studiato il trattamento a scopo profilattico o terapeutico di infezioni, quattro avevano studiato la riduzione degli effetti collaterali provocati dalla chemioterapia e tre avevano indagato la modulazione di specifici parametri immunologici. La rassegna ha concluso che le preparazioni contenenti *Echinacea* sono degli efficaci immunomodulatori (24). Tuttavia, ha anche concluso che non vi era la sufficiente evidenza di chiare raccomandazioni terapeutiche, quali quelle relative alle modalità della preparazione del medicamento o alle dosi da utilizzare per una specifica indicazione (24).

Uno studio longitudinale di ampie dimensioni (4598 pazienti) ha indagato gli effetti di una pomata contenente un liofilizzato del succo di spremitura di *Herba Echinaceae Purpureae*. La pomata è stata impiegata per trattare malattie infiammatorie della pelle, ferite, eczemi, ustioni, Herpes simplex e ulcere varicose delle gambe (19). Benefici terapeutici della pomata sono stati osservati nell'85,5% dei casi. La durata dei trattamenti era compresa fra 7,1 e 15,5 giorni (19).

## **Controindicazioni**

### ***Uso esterno***

Allergia alla pianta.

### **Uso interno**

La droga non deve essere usata in presenza di malattie gravi, quali la tubercolosi, la leucocitosi, la collagenosi, la sclerosi multipla, l'AIDS, le infezioni da HIV e le malattie autoimmuni. Le preparazioni di *Echinaceae* non devono essere somministrate a persone con accertata allergia alle piante della famiglia delle Asteraceae (1).

### **Avvertenze**

Nessuna informazione disponibile.

### **Precauzioni**

#### **Generali**

L'uso interno o esterno non deve superare la durata di 8 settimane (1).

#### **Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità**

I tests di mutagenità e cancerogenità hanno avuto esito negativo (3, 5, 35). Dosi con concentrazioni di polisaccaridi fino a 500 mg/mL non hanno causato alcun aumento dello scambio di cromatidi gemelli o aberrazioni strutturali cromosomiche (35).

#### **Gravidanza: effetti teratogeni**

Nessuna informazione disponibile. Di conseguenza, non è generalmente consigliabile la somministrazione di Radix Echinaceae durante la gravidanza (1).

#### **Allattamento**

Nessuna informazione disponibile. Di conseguenza le puerpere non devono assumere senza consultazione medica Radix Echinaceae durante l'allattamento (1).

#### **Uso pediatrico**

La somministrazione delle preparazioni di *Echinacea* ai bambini piccoli non è consigliabile, salvo diversa prescrizione medica. Herba Echinaceae Purpureae può essere impiegata per il trattamento esterno di piccole ferite superficiali.

#### **Altre precauzioni**

Non sono disponibili informazioni concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio o effetti non teratogeni durante la gravidanza.

#### **Reazioni indesiderate**

Possono occasionalmente verificarsi reazioni dovute ad allergia alle piante appartenenti alla famiglia delle Asteraceae (Compositae).

## Posologia

Dose orale giornaliera di Herba Echinaceae Purpureae, 6-9 mL di succo di spremitura (1) per non più di 8 settimane consecutive (1). Uso esterno di preparazioni semisolide contenenti almeno il 15% di succo di spremitura (1) per non più di 8 settimane consecutive (1). Non sono disponibili informazioni sui dosaggi per i bambini (7).

## Bibliografia

1. German Commission E Monograph, Echinaceae purpureae radix. *Bundesanzeiger* 1992, 162:29 August.
2. McGregor RL. The taxonomy of the genus *Echinacea* (Compositae). *University of Kansas science bulletin*, 1968, 48:113-142.
3. Bauer R, Wagner H. *Echinacea* species as potential immunostimulatory drugs. In: Wagner H, Farnsworth NR, eds. *Economic and medicinal plants research*. Vol. 5 London, Academic Press, 1991:253-321.
4. Hänsel R et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, Vol. 6, 5<sup>th</sup> ed. Berlin, Springer, 1994.
5. Bisset NG. *Max Wichtl's herbal drugs & phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
6. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, March 15, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
7. Awang DVC, Kindack DG. Herbal medicine, *Echinacea*. *Canadian pharmaceutical journal*, 1991, 124:512-516.
8. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
9. Iwu MM. *Handbook of African medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993.
10. Bauer R, Khan IA, Wagner H. Echinacea-Drogen Standardisierung mittels HPLC und DC. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1986, 126:1065-1070.
11. Bauer R, Khan IA, Wagner H. *Echinacea*: Nachweis einer Verfälschung von *Echinacea purpurea* (L.) Moench. mit *Parthenium intergrifolium* L. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1987, 127:1325-1330.
12. Bauer R, Remiger P, Wagner H. Echinacea-Vergleichende DC- und HPLC-Analyse der Herba-Drogen von *Echinacea purpurea*, *E. pallida* und *E. angustifolia* (L.) Mitt. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1988, 128:174-180.
13. Bauer R, Wagner H. *Echinacea*-Der Sonnenhut-Stand der Forschung. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1988, 9:151.
14. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
15. *Deutsches Arzneibuch 1996*. Vol. 2 *Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
16. *European pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
17. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
18. Schöneberger D. The influence of immune-stimulating effects of pressed juice from *Echinacea purpurea* on the course and severity of colds. *Forum immunologie*, 1992, 8:2-12.
19. Viehmann P. Results of treatment with an Echinacea-based ointment. *Erfahrungsheilkunde*, 1978, 27:353-358.

20. Stotzem CD, Hungerland U, Mengers U. Influence of *Echinacea purpurea* on the phagocytosis of human granulocytes. *Medical science research*, 1992, 20:719-720.
21. Bittner E. *Wirkung von Echinacin auf die Funktion des Retikuloendothelialen Systems* [Dissertation]. Freiburg, University of Freiburg, 1969.
22. Haas H. *Arzneipflanzenkunde*. Mannheim, BI Wissenschaftsverlag, 1991:134-135.
23. Bauer R, Wagner H. *Echinacea. Handbuch für Apotheker und andere Naturwissenschaftler*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1990.
24. Melchart D et al. Immunomodulation with *Echinacea*-a systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine*, 1994, 1:245-254.
25. Büsing KH. Hyaluronidase inhibition by Echinacin. *Arzneimittel-Forschung*, 1952. 2:467-469.
26. Koch FE, Haase H. A modification of the spreading test in animal assays. *Arzneimittel-Forschung*, 1952, 2:464-467.
27. Bonadeo I, Bottazzi G, Lavazza M. Essenze-Profumi-Piante. *Officin-Aromi-Saponi-Cosmetici-Aerosol*, 1971, 53:281-295.
28. Zoutewelle G, van Wijk R. Effects of *Echinacea purpurea* extracts on fibroblast populated collagen lattice contraction. *Phytotherapy research*, 1990, 4:77-81.
29. Steinmüller C et al. Polysaccharides isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea* enhance the resistance of immunosuppressed mice against systemic infections with *Candida albicans* and *Listeria monocytogenes*. *International journal for immunopharmacology*, 1993, 15:605-614.
30. Stempel M et al. Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant *Echinacea purpurea*. *Infection and immunity*, 1984:845-849.
31. Luetting B et al. Macrophage activation by polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea*. *Journal of the National Cancer Institute*, 1989, 81:669-675.
32. Roesler J et al. Application of purified polysaccharides from cell cultures of the plant *Echinacea purpurea* to test subjects mediates activation on the phagocyte system. *International journal for immunopharmacology*, 1991, 13:931-941.
33. Cheminat A et al. Caffeoyl conjugates from *Echinacea* species: structures and biological activity. *Phytochemistry*, 1988, 27:2787-2794.
34. Müller-Jakic B et al. *In vitro* inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase by alkamides from *Echinacea* and *Achillea* species. *Planta medica*, 1993:37-42.
35. Kraus C, Abel G, Schimmer O. Untersuchung einiger Pytrolizidinalkaloide auf chromosomenschädigende Wirkung in menschlichen Lymphocyten *in vitro*. *Planta medica*, 1985, 51:89-91.



---

# Herba Ephedrae

## Definizione

Herba Ephedrae consiste nel fusto o nelle parti aeree essiccate di *Ephedra sinica* Stapf o di altre specie di *Ephedra* contenenti efedrina (Ephedraceae) (1-5).

## Sinonimi

Nessuno.

## Alcuni nomi comuni

Amsania, budshur, chewa, Chinese ephedra, ephédra, horsetail, hum, huma, joint fir, khama, ma hòang, ma huang, máhuáng, mao, maoh, maou, mao-kon, môc tac ma hòang, mu-tsei-ma-huang, phok, san-ma-huang, shrubby, soma, song tuê ma hòang, trung aa hòang, tsao-ma-huang, tutgantha (4-10).

## Descrizione

Arbusto eretto o prostrato, verde, quasi senza foglie, alto 20-90 cm. Rami eretti, corti, verde-glauchi, a volte appiattiti, di 1,0-1,5 mm di diametro, con sottili e rade striature longitudinali, fascicolati ai nodi; nodi marrone-rossastri; internodi lunghi 2,5-5,5 cm e di 2 mm di diametro. Foglie piccole, opposte, triangolari, ridotte a squame di appena 2 mm. Fiori unisessuali, dioici, che si sviluppano in estate; fiori maschili pedunculati o quasi sessili, raggruppati in amenti composti da 4-8 paia di fiori con circa 8 antere; fiori femminili appaiati, pedunculati, con 3 o 4 paia di brattee e con ovulo nudo circondato da una guaina perianziale a forma di urna; frutti con brattee rosse e succulente, spesso carnose, contenenti 2 semi (4, 7, 11).

## Parte utilizzata: fusto e parte aerea

### Aspetto

Microscopicamente, Herba Ephedrae si presenta come un sottile cilindro a sezione circolare o ellissoidale, di 1-2 mm di diametro; internodi della lunghezza di 3,5-5,5 cm; colore da verde chiaro a giallo-verde; presenza di numerosi solchi paralleli e longitudinali lungo la superficie; foglie squamiformi in corrispondenza dei nodi, lunghe 2-4 mm, di colore da marrone chiaro a marrone, di solito opposte, fuse alla base in modo da formare una guaina tubolare intorno al fusto. Sotto la lente d'ingrandimento, la sezione trasversale del fusto appare come un cerchio o un'ellisse, con la parte esterna da

verde-grigiastro a giallo-verde e con la parte centrale cava o ripiena di una sostanza rosso-porpora. Quando viene fratturata in corrispondenza di un internodo, la parte esterna della frattura è fibrosa e si fende facilmente longitudinalmente (1).

### ***Proprietà organolettiche***

Lieve odore; sapore amarognolo e astringente, che lascia sulla lingua una leggera sensazione di intorpidimento (1).

### ***Esame microscopico***

Le cellule epidermiche del fusto sono ricoperte da una cuticola granulare abbastanza spessa; le cellule sono poligonali o subrettangolari, allungate assialmente, con pareti diritte anticlinali. Gli stomi sono pochi e di tipo ranunculaceo con appendici lignificate. L'epidermide fogliare è ricoperta da una cuticola liscia (superiormente) o verrucosa (inferiormente) ed è composta da cellule da subrettangolari a poligonali, che hanno pareti anticlinali diritte o a volte lievemente a grani; sono presenti pochi stomi che assomigliano a quelli del fusto. L'epidermide delle porzioni apicali e marginali della foglia mostra corte escrescenze papilliformi. Cellule clorenchimatiche simili al tessuto a palizzata formano la parte esterna della corteccia; normali cellule parenchimatiche arrotondate formano invece la parte interna della corteccia. Le cellule del parenchima corticale e quelle del midollo contengono una sostanza amorfa marrone rossastra. Le fibre del periciclo e dell'ipoderma, lignificate o non lignificate, hanno pareti inspessite, punteggiate a forma di fessura e terminazioni leggermente acuminate, a forcella. I vasi dello xilema secondario del fusto sono lignificati con punteggiate bordate e con aperture circolari od ovali. Le cellule dei vasi hanno pareti terminali molto inclinate e areolate. Le tracheidi e le fibrotracheidi dello xilema secondario del fusto sono lignificate, con punteggiate bordate che hanno aperture ovali o simili a fessure. Le fibre della foglia sono lignificate, di solito irregolari o quasi diritte, con pareti poco spesse e terminazioni smussate o talvolta a forcella. Nelle cellule del parenchima corticale, del midollo e dei raggi midollari sono presenti pochi grani di amido piccoli, arrotondati, semplici e composti, con ilo indistinto. Nel parenchima corticale sono presenti pochi piccoli cristalli di ossalato di calcio (4).

### ***Droga polverizzata***

Herba Ephedrae polverizzata è verde-grigiastra. Numerosi e spessi frammenti delle pareti esterne cutinizzate dell'epidermide, incolori o con colore che può assumere differenti tonalità di marrone o di rosso; numerosi frammenti di fibre sclerenchimatiche con pareti estremamente inspessite, da non lignificate a lignificate, strette, spesso con lume indistinto e terminazioni nettamente appuntite; frammenti di tessuto vascolare che mostrano tracheidi con pori bordati e qualche trachea spiralata e punteggiata; numerose cellule clorenchimatiche; granuli

di amido semplici, sferoidali ma talvolta ovati, in media fino a 1,2  $\mu\text{m}$  ma occasionalmente anche fino a 20  $\mu\text{m}$ ; frammenti di epidermide con cellule rettangolari e contenuto granulare, alcuni con stomi ellittici infossati; frammenti del parenchima midollare, lignificati o non lignificati, con alcune cellule che mostrano sacche di mucillagine; papille; granuli di ossalato di calcio (4, 6).

### **Areale di distribuzione**

Specie di *Ephedra* sono presenti in Afghanistan, America Centrale, Cina, India, regioni del Mediterraneo, Mongolia e Nord America (4, 6-12).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico e microscopico e tests microchimici per la determinazione della presenza di alcaloidi mediante il reattivo di Mayer (1-5, 7).

### **Tests di purezza**

#### ***Microbiologia***

Nei prodotti a base di Herba Ephedrae, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (13-15). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di  $10^7/\text{g}$ ; funghi - non più di  $10^5/\text{g}$ ; *Escherichia coli* - non più di  $10^2/\text{g}$ . Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5/\text{g}$  o mL; funghi - non più di  $10^4/\text{g}$  o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi - non più di  $10^3/\text{g}$  o mL; *Escherichia coli* - 0/g o mL.

#### ***Materiali organici estranei***

Fusti lignificati non più del 5% (1). La droga non deve contenere fusti di Equisetaceae o di Gramineae né altri materiali organici estranei (1).

#### ***Ceneri totali***

Non più del 9% (3).

#### ***Ceneri insolubili negli acidi***

Non più del 2% (1).

#### ***Umidità***

Non più del 9% (3).

#### ***Residui di pesticidi***

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in Herba Ephedrae non è superiore a 0,05mg/kg (15). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (13) e le linee guida dell'OMS sui residui prevedibilmente assumibili con la dieta (16).

### Metalli pesanti

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito i 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente (13).

### Residui radioattivi

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (13).

### Altri tests

I tests chimici e i tests per i materiali di estrazione solubili in etanolo diluito devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

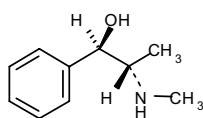
### Saggi chimici

La droga contiene non meno dello 0,7% di alcaloidi totali, calcolati come efedrina e determinati mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione come descritto nella Farmacopea Giapponese; o non meno dello 0,8% di alcaloidi totali, calcolati come efedrina e determinati come descritto nella Farmacopea Cinese (1, 2)

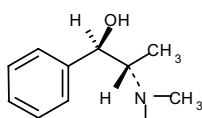
Per la determinazione dell'efedrina e degli alcaloidi ad essa correlati sono disponibili metodi cromatografici su strato sottile (17) e di cromatografia gas-liquida (18) o liquida ad alta risoluzione (19).

### Principali costituenti chimici

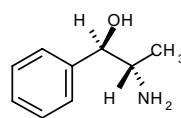
Il più importante principio attivo trovato in *Herba Ephedrae* è la (-)-efedrina, che rappresenta il 40-90% della frazione alcaloidica totale, accompagnata dalla (+)-pseudoefedrina. La frazione alcaloidica include anche la (-)-norefedrina, la (+)-norpseudoefedrina, la (-)-metilefedrina e la (+)-metilpseudoefedrina. A seconda della specie, il contenuto totale di alcaloidi può anche superare il 2% (20). Non tutte le specie di *Ephedra* contengono efedrina o altri alcaloidi.



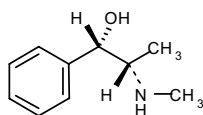
(-)-efedrina



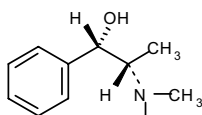
(-)-metilefedrina



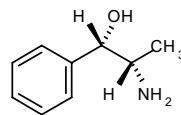
(-)-norefedrina



(+)-pseudoefedrina



(+)-metilpseudoefedrina



(+)-norpseudoefedrina

## **Forme farmaceutiche**

Polvere, estratti e altre preparazioni galeniche. Conservare in contenitori ben chiusi, al riparo dalla luce.

## **Usi medicinali**

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Preparazioni di Herba Ephedrae sono usate per trattamento della congestione nasale dovuta a febbre da fieno, della rinite allergica, della coriza acuta, del raffreddore e della sinusite. La droga viene inoltre usata come broncodilatatore per il trattamento dell'asma bronchiale (4, 8, 10, 21-23).

### ***Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale***

Herba Ephedrae è stata usata per il trattamento dell'orticaria, dell'enuresi, della narcolessia, della myasthenia gravis e dell'ipotensione posturale cronica (4, 8, 22, 23).

### ***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Altri usi medici rivendicati per le preparazioni di Herba Ephedrae includono l'utilizzo come analgesico, come agente antivirale, come antitosse ed espettorante, come antibatterico e come immunostimolante (10, 24, 25).

## **Farmacologia clinica**

Due dei principali costituenti di Herba Ephedrae, l'efedrina e la pseudoefedrina, sono i potenti farmaci simpaticomimetici che stimolano i recettori adrenergici  $\alpha$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$  (22, 23). L'attività della pseudoefedrina è simile a quella dell'efedrina, ma i suoi effetti ipertensivi e la stimolazione del sistema nervoso centrale sono un po' più deboli. Parte dell'azione periferica dell'efedrina dipende dal rilascio di norepinefrina, ma il farmaco agisce sui citati recettori anche direttamente. La tachifilassi si sviluppa per le sue azioni periferiche e le dosi ripetute diventano rapidamente meno efficaci a causa della deplezione delle riserve di norepinefrina (22).

## **Azioni cardiovascolari**

Come l'epinefrina (adrenalina), l'efedrina eccita il sistema nervoso simpatico provocando vasocostrizione e stimolazione cardiaca. L'efedrina differisce dall'epinefrina in quanto è attiva per via orale, ha una durata d'azione molto maggiore e l'attività sul sistema nervoso centrale è più pronunciata, ma è molto meno potente (22, 23). Il farmaco stimola il ritmo e la portata cardiaci e aumenta le resistenze periferiche provocando in questo modo un aumento persistente della pressione sanguigna. Gli effetti cardiovascolari dell'efedrina durano fino a dieci volte di più di quelli dell'epinefrina (22). L'efedrina provoca un aumento sia della pressione sistolica che di quella diastolica e della frequenza del polso. I flussi ematici splancnici e renali vengono diminuiti, mentre aumentano i flussi sanguigni coronarico, cerebrale e muscolare (22, 23).

### **Azioni broncodilatatrice e decongestionante nasale**

L'efedrina, come l'epinefrina, provoca il rilassamento della muscolatura bronchiale ed è un potente broncodilatatore per via della sua capacità di attivare gli adrenorecettori  $\beta$  nei polmoni (22, 23). Il rilassamento dei muscoli bronchiali è meno pronunciato ma è più prolungato con l'efedrina che con l'epinefrina. Di conseguenza, l'efedrina dovrebbe essere utilizzata solamente in pazienti con attacchi non gravi di asma acuto e in casi cronicizzati che richiedono un trattamento continuativo. L'efedrina, come gli altri simpatomimetici che agiscono sui recettori  $\alpha$ , provoca vasocostrizione e impallidimento quando applicata sulla superficie delle mucose nasali e faringee (22, 23). Un uso continuato delle preparazioni contenenti efedrina (> 3 giorni) può provocare congestione di rimbalzo e rinite cronica (26). Sia l'efedrina che la pseudoefedrina vengono usate per via orale come decongestionanti nasali in caso di rinite allergica, ma non sono molto efficaci nella cura delle congestioni nasali causate dal raffreddore.

### **Azioni sul sistema nervoso centrale**

A seguito dell'applicazione dell'efedrina (3-5%) nell'occhio, può verificarsi midriasi, ma l'effetto dura solo poche ore (22). L'efedrina ha scarso valore come midriatico in presenza di infiammazione. L'attività della muscolatura liscia dell'utero viene di solito ridotta dall'efedrina; di conseguenza, la droga è stata usata per alleviare il dolore dovuto alla dismenorrea (22).

L'efedrina è un potente stimolatore del sistema nervoso centrale. Gli effetti del farmaco possono perdurare per molte ore dopo la somministrazione orale (23). Di conseguenza, le preparazioni contenenti *Herba Ephedrae* sono state proposte per la riduzione del peso corporeo e della termogenesi (bruciando i grassi) (27, 28). La sicurezza e l'efficacia delle preparazioni utilizzate per questi scopi sono attualmente ancora oggetto di discussione e per la loro valutazione sono necessari ulteriori studi (29).

L'efedrina stimola i recettori  $\alpha$  adrenergici nelle cellule della muscolatura liscia del pavimento della vescica, con aumento della resistenza alla fuoriuscita dell'urina (23). Quindi, *Herba Ephedrae* è stata usata per il trattamento dell'incontinenza urinaria e dell'enuresi notturna.

### **Controindicazioni**

*Herba Ephedrae* non deve essere somministrata a pazienti affetti da trombosi coronarica, diabete, glaucoma, malattie cardiache, ipertensione, malattie della tiroide, circolazione cerebrale compromessa, feocromocitoma o ipertrofia prostatica (10, 21, 23). La contemporanea somministrazione di preparazioni di *Herba Ephedrae* e di inibitori delle monoamminoossidasi è sconsigliata in quanto può causare grave e anche fatale ipertensione (23).

## **Avvertenze**

È necessario ridurre le dosi o sospendere la somministrazione se compaiono nervosismo, tremori, insonnia, perdita dell'appetito o nausea. La droga non deve essere somministrata ai bambini di età inferiore ai 6 anni. Deve essere tenuta lontana dalla portata dei bambini (30). Un uso continuato e prolungato può causare dipendenza.

## **Precauzioni**

### **Generali**

L'uso continuato di preparati di *Herba Ephedrae* può provocare insonnia (23).

### **Interazioni**

Alterazioni del ritmo cardiaco possono verificarsi quando la droga viene assunta assieme a glicosidi cardioattivi o alotano (21); in caso di uso concomitante a quello della guanetidina, può verificarsi un aumento degli effetti simpaticomimetici (21); la droga e gli inibitori delle monoamminoossidasi assunti concomitantemente possono essere la causa di grave, anche fatale ipertensione (26); l'uso assieme ai derivati dell'ergot (segale cornuta) o all'ossitocina può aumentare il rischio di ipertensione (21).

### **Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità**

Gli estratti di *Ephedra sinica* non sono risultati mutageni nel test dell'inversione microsomale nella *Salmonella* (31).

### **Gravidanza: effetti teratogeni**

*Ephedra sinica* non ha indotto *in vivo* alcun effetto teratogeno (32).

### **Gravidanza: effetti non teratogeni**

*Ephedra sinica* non ha provocato aborti nei ratti (32). Non sono disponibili studi clinici nella specie umana; di conseguenza, l'uso della droga in gravidanza non viene generalmente raccomandato.

### **Allattamento**

Non sono disponibili informazioni. Di conseguenza, la droga non deve essere usata dalle puerpere senza consultazione di un medico.

### **Uso pediatrico**

*Herba ephedrae* non deve essere somministrata ai bambini di età inferiore ai 6 anni.

### **Altre precauzioni**

Non sono disponibili informazioni concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio.

## Reazioni avverse

I prodotti a base di *Herba Ephedrae* assunti a dosi elevate possono causare nervosismo, emicrania, insonnia, vertigini, arrossamenti e formicolii della pelle e vomito (21). I principali effetti avversi dell'efedrina e di *Herba Ephedrae* sono la stimolazione del sistema nervoso centrale, la nausea, i tremori, la tachicardia e la ritenzione urinaria (24). L'uso continuato e prolungato (> 3 giorni) di preparazioni topiche contenenti *Herba Ephedrae* per il trattamento di congestione nasale può causare congestione di rimbalzo e rinite cronica (26). L'uso continuato e prolungato di preparazioni per uso orale può causare dipendenza (21).

## Posologia

Droga: 1-6 g al giorno nei decotti (8, 21). Estratto fluido (1 : 1 con alcool al 45%): 1-3 mL al giorno (21). Tintura (1 : 4 con alcool al 45%): 6-8 mL al giorno (21).

## Bibliografia

1. *The pharmacopoeia of Japan XII*. Tokio, The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1991.
2. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed.) Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 1992.
3. *Deutsches Arzneibuch 1996*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
4. *African pharmacopoeia*, 1<sup>st</sup> ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
5. *Vietnam materia medica*. Hanoi, Ministry of Health, 1972.
6. Hsu HY. *Oriental materia medica, a concise guide*. Long Beach, CA, Oriental Healing Arts Institute, 1986.
7. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakiston, 1950.
8. *Medicinal plants in China*. Manila, World Health Organization, 1989 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 2).
9. *The Indian pharmaceutical codex. Vol. I. Indigenous drugs*. New Delhi, Council of Scientific & Industrial Research, 1953.
10. Farnsworth NR, ed *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, March 15, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
11. Tyler VE, Brady LR, Robbers JE, eds. *Pharmacognosy*, 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.
12. Morton JE. *Major medicinal plants: botany, culture and use*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1977.
13. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
14. *Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
15. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
16. *Guidelines for predicting dietary intake pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
17. Zhang JS, Tian Z, Lou ZC. Detection and identification of the alkaloids in *Herba Ephedra* (Ma huang) by chemical tests and HPTLC. *Yaowu fenzi zazhi*, 1992, 12:38-41.



18. Cui JF et al. Analysis of alkaloids in Chinese, *Ephedra* species by gas chromatographic methods. *Phytochemical analysis*, 1991, 2:116-119.
19. Zhang JS, Tian Z, Lou ZC. Simultaneous determination of six alkaloids in Ephedra Herba by high performance liquid chromatography. *Planta medica*, 1988, 54:69-70.
20. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
21. German Commission E Monograph, Ephedrae herba. *Bundesanzeiger*, 1991, 11:17 January.
22. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 6<sup>th</sup> ed. New York, MacMillan, 1985:169-170.
23. Goodman LS et al. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 8<sup>th</sup> ed. New York, MacMillan, 1993:213-214.
24. Kim TH, Yang KS, Hwang EZ, Park SB. Effect of Ephedrae Herba on the immune response in mice. *Korean journal of pharmacognosy*, 1991, 22:183-191.
25. Konno C et al. Ephedroxana, amnti-inflammatory principal of *Ephedra* herbs. *Phytochemistry*, 1979, 18:697-698.
26. *Handbook of non-prescription drugs*, 8<sup>th</sup> ed. Washington, DC, American Pharmaceutical Association, 1986.
27. Daley Pa et al. Ephedrine, caffeine and aspirin: safety and efficacy for the treatment of human obesity. *International journal of obesity*, 1993, 17(Suppl. 1):S73-S78.
28. Pardoe AU, Gorecki DKJ, Jones D. Ephedrine alkaloid patterns in herbal products based on Ma Huang (*Ephedra sinica*). *International journal of obesity*, 1993, 17(Suppl. 1):S82.
29. Adverse events with *Ephedra* and other botanical dietary supplements. *FDA medical bulletin*, 1994, 24:3.
30. Policy Statement on *Ephedra sinica* (Ma huang). Austin, TX, American Herbal Products Association 1994.
31. Morimoto I et al. Mutagenicity screening of crude drugs with *Bacillus subtilis* recassay and *Salmonella*/microsome reversion assay. *Mutation research*, 1982, 97:81-102.
32. Lee EB. Teratogenicity of the extracts of crude drugs. *Korean journal of pharmacognosy*, 1982, 13:116-121.

---

# Folium Ginkgo

## Definizione

Folium Ginkgo consiste nelle foglie intere essiccate di *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae).

## Sinonimi

*Pterophyllus salisburiensis* Nelson, *Salisburia adiantifolia* Smith, *Salisburia macrophylla* C. Koch (1-4).

## Alcuni nomi comuni

Eun-haeng, gin-nan, ginkgo, ginkgo balm, ginkgo leaves, ginkyo, ginan, icho, ityo, kew tree, maidenhair tree, pei-wen, temple balm, yin guo, yinhsing (1-5).

## Descrizione

Genere monotipico, dioico, unico rappresentante ancora vivente delle Ginkgoales. Possiede una scorza grigia, raggiunge l'altezza di 35 m e un diametro di 3-4 m (talvolta fino a 7 m) e ha foglie decidue a forma di ventaglio, alterne, lungamente picciolate, bilobate, con base cuneata, larghe 6-9 cm (talvolta fino a 15-20 cm), che in autunno divengono gialle. Nervature dicotomiche, apparentemente parallele. Gli strobili maschili e femminili si formano su alberi distinti; i maschili sono formati da coppie di antere nude riunite in grappoli amentiformi; i femminili sono formati da lunghi e sottili assi saldati fra loro e recanti un singolo ovulo nudo, che viene fecondato da cellule spermatiche mobili e dal quale si sviluppano due semi. Semi maturi gialli, puzzolenti e drupiformi, con lo strato intermedio del tegumento indurito come un nocciolo e lo strato esterno carnoso (3-4).

## Parte utilizzata: foglia essiccata

La "mandorla" (nocciolo, seme) viene usata nella medicina Cinese (6, 7).

## Aspetto

Le foglie sono verdi, grigio gialle, marroni o nerastre; la pagina superiore della foglia può essere un poco più scura di quella inferiore. Le foglie sono a forma di ventaglio, lungamente picciolate, bilobate, con venature dicotomiche che si irradiano a partire dalla terminazione del picciolo (2, 4, 8).

### **Proprietà organolettiche**

Le foglie di Ginkgo emanano un lieve odore caratteristico (2, 4, 8).

### **Esame microscopico**

Le foglie giovani hanno abbondanti tricomi che rimangono confinati alla base del picciolo man mano che la foglia si sviluppa. Mentre le foglie sono prive della nervatura centrale, a partire da due fasci vascolari del picciolo si sviluppano nervature dicotomiche con numerose ramificazioni parallele. Gli stomi sono presenti quasi esclusivamente sulla pagina inferiore della foglia. L'epidermide delle pagine superiore e inferiore della foglia è formata da cellule ondulate, irregolari, prevalentemente allungate. In sezione trasversale le cellule epidermiche appaiono pressoché isodiametriche e dall'alto sembrano lievemente ondulate, con le cellule superiori più larghe. Le pareti esterne delle cellule epidermiche sono ricoperte da uno strato più o meno sottile di cuticola. Nella zona dei fasci vascolari si trovano cellule strette e notevolmente allungate, con pareti lievemente ondulate. Vicino ai fasci vascolari si trovano numerose druse di ossalato di calcio (2, 4).

### **Droga polverizzata**

Il colore della polvere è uguale a quello delle foglie. La polvere mostra frammenti di epidermide con dentellature ondulate di forma irregolare e con cellule generalmente allungate; ampie aperture stomatiche di tipo anisocitico; nelle aree vascolari si trovano cellule strette e nettamente allungate, con pareti solo lievemente ondulate e senza evidenti dentellature. Nel mesofillo isofacciale si trovano vescicole escrettrici, cellule secrete e idioblasti, mentre nella zona dei fasci vascolari sono presenti saltuarie druse di ossalato di calcio (2, 8).

### **Areale di distribuzione**

Nativa in Cina, ma coltivata come pianta ornamentale da ombra in Australia, nel Sud-Est dell'Asia, in Europa, in Giappone e negli Stati Uniti d'America (1-3, 6). Viene coltivata a scopo commerciale in Francia e negli Stati Uniti d'America (2).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico e microscopico (2, 8). Analisi cromatografica su strato sottile per determinare la presenza di flavonoidi caratteristici, dei ginkgolidi e del bilobalide (9); analisi cromatografica liquida ad alta risoluzione per i flavonoidi (10), i ginkgolidi e il bilobalide (2); determinazione mediante cromatografia gas-liquida dei ginkgolidi e del bilobalide (11).

### **Tests di purezza**

#### **Microbiologia**

In *Folium Ginkgo* la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (12, 14). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di  $10^7$ /g; funghi - non più di  $10^5$ /g;

*OMS: monografie di piante medicinali*

*Escherichia coli* - non più di  $10^2$ /g. Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5$ /g o mL; funghi - non più di  $10^4$ /g o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi - non più di  $10^3$ /g o mL; *Escherichia coli* - 0/g o mL.

### **Materiali organici estranei**

Non più del 5% di ramoscelli e non più del 2% di altri materiali estranei (15).

### **Ceneri totali**

Non più dell'11% (15).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo di residui di aldrina e di dieldrina in Folium Ginkgo non è superiore a 0,05 mg/kg (14). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (12) e le linee guida dell'OMS sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (16).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito i 10 e 0,3 mg/kg, rispettivamente (12).

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (12).

### **Altri tests**

I tests per le ceneri insolubili in acidi, per i materiali di estrazione insolubili in acidi, i tests chimici e dell'umidità devono essere effettuati secondo le norme nazionali.

### **Saggi chimici**

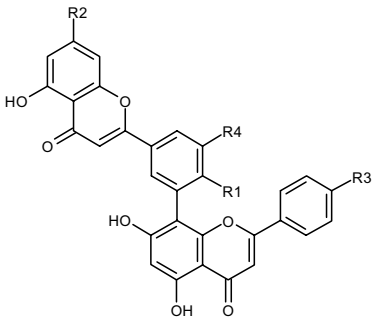
Non meno dello 0,5% di flavonoidi calcolati come glicosidi del flavonolo o dello 0,2-0,4% se calcolati come agliconi (17); la droga contiene anche ginkgolidi (0,06-0,23%) e bilobalide (fino allo 0,26%) (2, 17).

La determinazione qualitativa e quantitativa dei glicosidi flavonoidi viene effettuata dopo idrolisi per ottenere gli agliconi chempferolo, quercetina e isoramnetina. L'identificazione della presenza o dell'assenza di biflavoni (17) viene effettuata mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione, mentre la determinazione qualitativa e quantitativa dei ginkgolidi diterpenici e del bilobalide sesquiterpenico può essere effettuata sia mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione (2, 18) che mediante cromatografia gas-liquida (11).

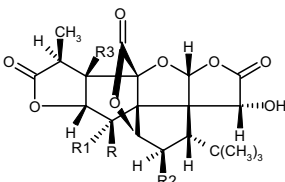
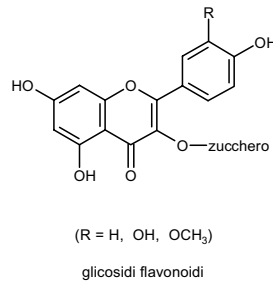
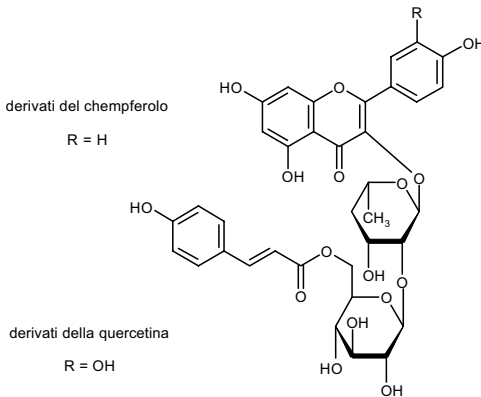
Alcuni prodotti commerciali impiegati per gli studi clinici e biologici sperimentali, come per esempio gli estratti EGb 761 e LI 1370, non contengono biflavoni.

## Principali costituenti chimici

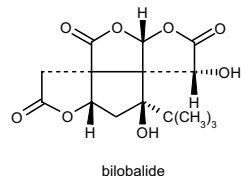
Folium Ginkgo contiene un'ampia varietà di composti fitochimici, fra i quali figurano alcani, lipidi, steroli, benzenoidi, carotenoidi, fenilpropanoidi, carboidrati, flavonoidi e terpenoidi (18, 19). I costituenti principali sono i flavonoidi, tra i quali prevalgono i mono-, di- e tri-glicosidi e gli esteri dell'acido cumarico e che sono basati sui flavonoli chempferolo e quercetina. I glicosidi dell'isoramnetina, della miricetina e della 3'-metilmiricetina sono presenti in minore quantità. Sono presenti anche biflavonoidi non glicosidici, catechine e proantocianidine (15). I costituenti caratteristici della droga sono dei composti unici in natura, quali i lattoni diterpenici come i ginkgolidi A, B, C, J e M e il lattone sesquiterpenico bilobalide (17). Le strutture maggiormente rappresentative dei principali costituenti caratteristici di Folium Ginkgo sono riprodotte qui di seguito.



	R1	R2	R3	R4
amentoflavone	O	OH	OH	H
bilobetina	OCH <sub>3</sub>	OH	OH	H
ginkgetina	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	H
isoginkgetina	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H
5'-metossibilobatina	OCH <sub>3</sub>	OH	OH	OCH <sub>3</sub>
sciadopitissina	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H



	R	R1	R2	R3
ginkgolide A	H	H	H	OH
ginkgolide B	H	OH	H	OH
ginkgolide C	OH	H	OH	OH
ginkgolide J	H	H	OH	OH
ginkgolide M	OH	H	OH	H



## **Forme farmaceutiche**

Gli estratti standardizzati (estratti idroacetonicici secchi delle foglie essiccate, rapporto droga : estratto 35-67 : 1) contengono il 22-27% di glicosidi flavonoidi e il 5-7% di lattoni tripterenici, dei quali il 2,8-3,4% circa è costituito dai ginkgolidi A, B, e C e il 2,6-3,2 dal bilobalide. La quantità degli acidi ginkgolici è inferiore a 5 mg/kg. Dagli estratti purificati standardizzati vengono prodotte compresse rivestite e soluzioni per somministrazione orale (20, 21).

## **Usi medicinali**

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Gli estratti descritti alla voce "Forme farmaceutiche" sono stati usati per il trattamento sintomatico della lieve o moderata insufficienza cerebrale (sindrome demenziale presente nella demenza degenerativa primaria, demenza di origine vascolare e forme miste di entrambe) che presenta i seguenti sintomi: deficit mnemonico, difficoltà di concentrazione, stati depressivi emotivi, vertigini, tinnito e cefalea (1, 3, 20-22). Questi estratti vengono usati anche per migliorare la durata della deambulazione libera dal dolore in soggetti affetti da arteriopatie periferiche, come nel caso della *claudicatio intermittens*, della malattia di Raynaud, dell'acrocianosi e della sindrome postflebitica, e per trattare malattie dell'orecchio interno quali il tinnito e le vertigini di origine vascolare e involutiva (20, 23-27). Estratti e dosaggi diversi da quelli descritti in "Forme farmaceutiche" e in "Posologia" vengono usati in casi simili, ma meno gravi (28, 29).

### ***Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale***

Nessuno.

### ***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Come vermifugo, per indurre il parto, per il trattamento della bronchite, della rinite cronica, dei geloni, dell'artrite e dell'edema (3, 5).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

#### **Insufficienza cerebrovascolare e malattie vascolari periferiche**

*Studi in vitro.* Un estratto standardizzato di *Ginkgo biloba* (100 mm/mL) non ha prodotto contrazioni isometricamente misurabili nell'aorta isolata di coniglio, ma ha potenziato gli effetti contrattili della norepinefrina (30). Concentrazioni più elevate ( $EC_{50} \approx 1,0$  mg/mL) hanno prodotto una contrazione concentrazione-dipendente che poteva essere antagonizzata dal farmaco  $\alpha$ -bloccante fentolamina (30). Sia la cocaina che la desipramina, che sono degli inibitori della ricaptazione delle catecolammine, hanno potenziato l'effetto contrattile della norepinefrina, ma hanno inibito gli effetti contrattili indotti da un estratto standardizzato di *G. biloba* e dalla tiramina (30). I risultati di questi esperimenti indicano che l'azione con-

trattile di *G. biloba* può essere dovuta al rilascio delle catecolammine dalle riserve endogene tissutali e questa azione può spiegare alcuni degli effetti terapeutici della droga nell'uomo (p. es., il miglioramento dell'insufficienza cerebrovascolare e vascolare periferica) (1, 30). È stato possibile stabilire, sulla base degli esperimenti che hanno confrontato gli effetti di un estratto di *G. biloba*, della fentolamina, del propranololo, del gallopamile, della teofillina e della papaverina sulla risposta contrattile bifasica della norepinefrina nell'aorta isolata di ratto, che *G. biloba* esercita un'azione muscolotropica simile a quella della papaverina (31). La stessa attività era stata precedentemente descritta per i flavonoidi quercetina, chempferolo e isoramnetina isolati dalle foglie di *G. biloba* (32). I flavonoidi e la papaverina inibiscono entrambi la 3',5'-GMP-ciclico fosfodiesterasi, che a sua volta induce il rilassamento endotelio-dipendente dell'aorta isolata di coniglio mediante il potenziamento degli effetti dei fattori di rilassamento derivati dall'endotelio (1).

Studi *in vitro* hanno dimostrato che gli estratti di *G. biloba* neutralizzano i radicali liberi (33-37). È stato provato che gli estratti di *Ginkgo biloba* riducono la perossidazione indotta da radicali liberi generati in un sistema di NADPH-Fe<sup>3+</sup> nei microsomi di ratto (33) e proteggono i microsomi epatici umani dalla perossidazione dei lipidi causata dalla ciclosporina A (34). L'estratto inibisce anche la generazione delle specie reattive di ossigeno nei leucociti umani trattati con forbolo miristato acetato (35). L'azione antiossidante degli estratti di *G. biloba* può raddoppiare la vita del fattore di rilassamento derivato dall'endotelio mediante l'eliminazione degli anioni superossido (36, 37). Sembra che l'attività anti-radicali liberi esercitata dalla droga dipenda dai costituenti flavonoidi e terpenoidi di *G. biloba* (37). Gli estratti di *Ginkgo biloba* hanno protetto *in vitro* il tessuto cerebrale dal danno ipossico. Responsabili dell'attività anti-ipossica sono i ginkgolidi e il bilobalide (38, 39). Il ginkgolide A e il ginkgolide B hanno dimostrato di proteggere i neuroni dell'ippocampo di ratto dal danno ischemico, azione che può dipendere dalla loro capacità di agire come antagonisti dei recettori del fattore di attivazione delle piastrine (PAF) (40-42). Studi *in vivo*. La somministrazione per via orale di *G. biloba* ha protetto i ratti dall'ischemia cerebrale (43-45). La perfusione intravenosa di un estratto di *G. biloba* ha prevenuto lo sviluppo dell'infarto multiplo cerebrale nei cani cui erano stati iniettati in una arteria carotide frammenti di un coagulo autologo (46). Questi dati hanno suggerito che l'estratto di *G. biloba* somministrato dopo la formazione del coagulo possa avere un qualche effetto benefico nell'infarto acuto cerebrale o nell'ischemia causata da embolia (1). Altri esperimenti hanno dimostrato che gli animali trattati con l'estratto di *G. biloba* sono sopravvissuti sotto ipossia più a lungo di quelli non trattati (47, 48). La maggiore sopravvivenza è dipesa non solo da un significativo miglioramento del flusso ematico cerebrale, ma anche da un aumento dei livelli di glucosio e di ATP (44, 48-50). Altri studi hanno dimostrato che un estratto di *G. biloba* privo di ginkgolidi ma contenente bilobalide ha esercitato un'azione protettiva quando somministrato per via intraperitoneale a topi con ipossia ipobarica sperimentalmente indotta (51, 52). L'infusione intravenosa dell'estratto di *G. biloba* ha significativamente aumentato nei gatti il diametro piaie arteriale (53) e ha migliorato il flusso sanguigno

cerebrale nei topi (53). I costituenti attivi di *G. biloba* responsabili dell'aumento del flusso ematico cerebrale sembrano non essere i composti flavonoidi (54); è possibile che sia invece il ginkgolide B il responsabile di questa azione a causa della sua attività PAF-antagonista (55, 56). Inoltre, la somministrazione intravenosa di un estratto standardizzato di *G. biloba* e del ginkgolide B nei ratti ha permesso di dimostrare che l'estratto, ma non il ginkgolide B, diminuisce l'utilizzo del glucosio da parte del cervello (57).

I costituenti di *G. biloba* responsabili dell'attività antiischemica non sono noti. Come possibili responsabili sono stati suggeriti i flavonoidi, i ginkgolidi e il bilobide, ma è probabile che questa attività dipenda da altri costituenti.

Un estratto di *G. biloba* è stato efficace *in vivo* nel trattamento dell'edema cerebrale provocato dall'eccessiva idratazione del tessuto neuronale a causa di un danno provocato da sostanze neurotossiche (come lo stagno trietile) o da traumi (58-60). Il bilobalide sembra svolgere un ruolo significativo nell'effetto antiedematoso (61, 62). La somministrazione per via orale o sottocutanea di un estratto di *G. biloba* a ratti con infiammazione acuta o cronica alla zampa indotta da adriamicina ha parzialmente invertito nell'encefalo l'incremento di acqua, sodio e calcio e la diminuzione di potassio associati ad infarto cerebrale indotto dall'arachinodato di sodio (63).

Topi trattati con un estratto standardizzato di *G. biloba* (100 mg/kg per via orale per 4-8 settimane) hanno mostrato un miglioramento della memoria e delle capacità di apprendimento durante il condizionamento operante appetitivo (64).

### **Effetti vestibolari e uditivi**

L'estratto di *Ginkgo biloba* ha migliorato la quantità dei potenziali d'azione nella coclea e nel nervo acustico nel caso di traumi acustici prodotti nella cavia dal rumore (1, 65). Il meccanismo indotto dall'estratto ha ridotto il danno metabolico alla coclea. La somministrazione per via orale o parenterale di un estratto standardizzato di *G. biloba* nei topi (2 mg/kg) ha migliorato la qualità ultrastrutturale dell'epitelio sensoriale vestibolare quando il tessuto veniva fissato mediante perfusione vascolare (66). Il miglioramento è stato provocato dagli effetti della droga sulla permeabilità capillare e sulla microcircolazione in complesso (1, 66).

Effetti positivi sulla compensazione vestibolare sono stati osservati dopo la somministrazione dell'estratto di *G. biloba* (50 mg/kg per via intraperitoneale) a topi e gatti sottoposti a neuroectomia vestibolare unilaterale (67, 68).

### **Antagonizzazione del fattore di attivazione delle piastrine (PAF)**

I ginkgolidi, e in particolare il ginkgolide B, sono noti per essere degli antagonisti del PAF (69-73). Il PAF è un potente induttore dell'aggregazione piastrinica, della degranolazione dei neutrofilo e della produzione di radicali di ossigeno, con il risultato dell'aumento della permeabilità microvascolare e della bronco-costrizione. La somministrazione intravenosa di PAF ha provocato trombocitopenia transitoria nelle cavie, accompagnata da broncospasma non istamina-dipendente (69, 70). Il ginkgolide B ha mostrato di essere un potente inibitore



della trombocitopenia e del broncospasmo indotti dal PAF (71, 72). La bronco-costrizione indotta dal PAF o dalla ovalbumina in cavie sensibilizzate è stata inibita dalla somministrazione intravenosa del ginkgolide B (1-3 mg/kg) 5 minuti prima dell'esposizione (73).

## **Farmacologica clinica**

### **Insufficienza cerebrale**

Insufficienza cerebrale è un termine inesatto usato per descrivere un insieme di sintomi associati alla demenza (21, 22). Nella demenza provocata da un processo degenerativo con perdita neuronale e compromissione della neurotrasmissione, il declino della funzione intellettuale è associato a difetti nel rifornimento di ossigeno e di glucosio. Negli studi clinici, *G. biloba* ha efficacemente contrastato i sintomi della insufficienza cerebrale, inclusi la difficoltà di concentrazione e di memorizzazione, la disattenzione, la confusione mentale, la mancanza di energia, la stanchezza, la ridotta performance fisica, lo stato depressivo, l'ansia, le vertigini, il tinnito e la cefalea (20-22). Sono stati descritti per *G. biloba* numerosi meccanismi d'azione: gli effetti sulla circolazione sanguigna come l'attività vasoregolatrice esercitata sulle arterie, sui capillari e sulle vene (aumento del flusso ematico); gli effetti reologici (diminuzione della viscosità del sangue causata dall'antagonizzazione dei recettori del PAF); cambiamenti a livello metabolico come l'aumentata tolleranza all'anossia; gli effetti benefici sui difetti di neurotrasmissione; e la prevenzione dei danni alle membrane provocati dai radicali liberi (22). Il trattamento con l'estratto di *G. biloba* nell'uomo ha dimostrato di migliorare il flusso ematico cerebrale locale e generale e la microcircolazione (74-76), di proteggere dall'ipossia (77), di migliorare la reologia del sangue inclusa l'inibizione dell'aggregazione piastrinica (74, 78-81), di migliorare il metabolismo tissutale (82) e di ridurre la permeabilità capillare (83).

Una rassegna critica di 40 studi clinici pubblicati (fino alla fine del 1990), basati sulla somministrazione orale dell'estratto di *G. biloba* per il trattamento dell'insufficienza cerebrale, ha concluso che solamente otto di tali studi erano metodologicamente corretti (21, 22). Quasi tutti gli studi hanno registrato almeno una risposta parzialmente positiva dopo la somministrazione di una dose giornaliera di 120-160 mg (estratto standardizzato) per un periodo di almeno 4-6 settimane (21, 22). A seguito di un confronto di *G. biloba* con studi pubblicati condotti con la co-dergocrina (diidroergotossina), una miscela di ergoloidi mesilati impiegati per gli stessi scopi terapeutici, l'estratto di *G. biloba* e la co-dergocrina hanno dimostrato la stessa efficacia. Un confronto diretto tra 120 mg di un estratto standardizzato di *G. biloba* e 4,5 mg di co-dergocrina ha mostrato miglioramenti equivalenti in entrambi i gruppi dopo 6 settimane di trattamento (84).

Una meta-analisi di 11 studi randomizzati, in doppio cieco e contro placebo, condotti su pazienti anziani trattati per insufficienza cerebrale con l'estratto di *G. biloba* (150 mg/die per via orale) ha concluso che otto studi erano stati effettuati correttamente. (85). Sono state trovate differenze significative per ciascuno dei sintomi presi in considerazione, le quali hanno fornito l'indicazione

che il trattamento è stato superiore al placebo. L'analisi del punteggio totale dei sintomi clinici ha indicato che sette studi hanno confermato l'efficacia dell'estratto di *G. biloba*, mentre uno studio è risultato inconclusivo (85).

### **Malattie occlusive delle arterie periferiche**

L'efficacia dell'estratto di *G. biloba* nel trattamento della claudicazione intermittente (malattia da occlusione delle arterie periferiche al II stadio secondo Fontaine) è stata dimostrata in studi clinici in doppio-cieco e contro placebo sulla base dell'aumento significativo della distanza percorsa senza dolore (1, 23, 24). Sessanta pazienti affetti da malattie occlusive delle arterie periferiche allo stadio IIb secondo Fontaine, che erano stati trattati con l'estratto (120-160 mg per 24 settimane) e sottoposti a training fisico, avevano nettamente aumentato la distanza percorsa (25). Dei 15 studi controllati condotti per questa indicazione (fino alla fine del 1990), solamente due (23, 24) sono risultati accettabili per l'aspetto qualitativo (22, 24). I risultati di entrambi questi studi sono stati positivi e hanno dimostrato un aumento della distanza percorsa dai pazienti affetti da claudicazione intermittente dopo 6 mesi di trattamento (23) e anche il miglioramento del dolore a riposo nei pazienti trattati con 200 mg di estratto di *G. biloba* per 8 settimane (24).

Dopo una meta-analisi di 5 studi clinici contro placebo (fino alla fine del 1991) condotti con l'estratto di *G. biloba* in pazienti affetti da malattie delle arterie periferiche, gli sperimentatori hanno concluso che l'estratto ha esercitato un effetto terapeutico altamente significativo (26).

### **Vertigini e tinnito**

Gli estratti di *Ginkgo biloba* sono stati utilizzati clinicamente per il trattamento di malattie dell'orecchio interno, quali la perdita dell'udito, le vertigini e il tinnito. In uno studio contro placebo, condotto in doppio cieco su 68 pazienti da breve tempo sofferenti di vertigini, il trattamento con l'estratto di *G. biloba* (120-160 mg/die per 4-12 settimane) ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo quando confrontato con il gruppo placebo (27).

I risultati degli studi clinici relativi al trattamento del tinnito hanno fornito risultati contraddittori. Almeno sei studi clinici hanno valutato l'efficacia dell'estratto di *G. biloba* nel trattamento del tinnito. Tre studi hanno fornito risultati positivi (86, 87, 88). Uno studio multicentro, randomizzato, in doppio cieco e della durata di 13 mesi condotto su 103 pazienti sofferenti di tinnito, ha dimostrato che tutti i pazienti erano migliorati a dispetto della prognosi quando erano stati trattati con l'estratto di *G. biloba* (160 mg/die per 3 mesi) (86). Altri tre studi clinici hanno fornito risultati negativi (89-91). L'analisi statistica di uno studio aperto (80 pazienti) condotto senza placebo, accoppiato con una parte condotta in doppio cieco (di 21 pazienti), ha dimostrato che un estratto concentrato di *G. biloba* (29,2 mg/die per 2 settimane) non ha avuto alcun effetto sul tinnito (91).

### **Controindicazioni**

Ipersensibilità alle preparazioni di *G. biloba* (20).

## **Avvertenze**

Nessuna informazione disponibile.

## **Precauzioni**

### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

Le ricerche sugli estratti di *G. biloba* non hanno rivelato alcun effetto mutageno, carcinogeno o tossico sulla funzione riproduttiva (20).

### ***Gravidanza: effetti non teratogeni***

Non è disponibile alcuna informazione disponibile sulla sicurezza di Folium Ginkgo durante la gravidanza.

## **Allattamento**

L'escrezione dei principi attivi di Folium Ginkgo nel latte e i suoi effetti sul neonato non sono stati studiati.

## **Altre precauzioni**

Non sono disponibili informazioni che permettano di stabilire precauzioni di carattere generale o precauzioni più specifiche concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio, gli effetti teratogenici durante la gravidanza o l'uso pediatrico.

## **Reazioni avverse**

Cefalea, disturbi gastrointestinali e reazioni allergiche della pelle sono le possibili reazioni avverse provocate da Folium Ginkgo (20).

## **Posologia**

Estratto secco (come descritto in "Forme farmaceutiche"), 120-140 mg al giorno suddivisi in 2 o 3 dosi (2); 40 mg di estratto equivalgono a 1,4-2,7 g di foglie (20). Estratto fluido (1 : 1), 0,5 mL 3 volte al giorno (1, 2).

## **Bibliografia**

1. DeFeudis FV. *Ginkgo biloba extract (egb 761): pharmacological activities and clinical applications*. Paris, Elsevier, Editions Scientifiques, 1991:1187.
2. Hänsel R et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Vol. 6*, 5<sup>th</sup> ed. Berlin, Springer-Verlag, 1994.
3. Squires R. *Ginkgo biloba*. *Australian traditional medicine society (ATOMS)*, 1995:9-14.
4. Huh H, Staba EJ. The botany and chemistry of *Ginkgo biloba* L. *Journal of herbs, spices and medicinal plants*, 1992, 1:91-124.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, August 8, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Keys JD. *Chinese herbs, their botany, chemistry and pharmacodynamics*. Rutland, VT, CE Tuttle, 1976:30-31.
7. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed.). Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 1992:64.
8. Melzheimer V. *Ginkgo biloba* L. aus Sicht der systematischen und angewandten Botanik. *Pharmazie in unserer Zeit*, 1992, 21:206-214.

9. Van Beek TA, Lelyveld GP. Thin Layer chromatography of bilobalide and ginkgolides A, B, C and J on sodium acetate impregnated silica gel. *Phytochemical analysis*, 1993, 4:109-114.
10. Hasler A, Meier B, Stricher O. Identification and determination of the flavonoids from *Ginkgo biloba* by HPLC. *Journal of chromatography*, 1992, 605:41-48.
11. Hasler A, Meier B. Determination of terpenes from *Ginkgo biloba* by GLC. *Pharmacy and pharmacology letters*, 1992, 2:187-190.
12. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
13. *Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
14. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
15. Sticher O. Biochemical, pharmaceutical and medical perspectives of *Ginkgo* preparations. In: *New Drug Development from Herbal Medicines in Neuropsychopharmacology. Symposium of the XIX<sup>th</sup> CINP Congress, Washington, DC, June 27-July 1, 1994*.
16. *Guidelines for predicting dietary intake pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, , World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
17. Sticher O. Quality of *Ginkgo* preparations. *Planta medica*, 1993, 59:2-11.
18. Van Beek TA et al. Dtermination of ginkgolides and bilobalide in *Ginkgo biloba* leaves and phytochemicals. *Journal of chromatography*, 1991, 543:375-387.
19. Hasler A et al. Complex favonol glycosides from the leaves of *Ginkgo biloba*. *Phytochemistry*, 1992, 31:1391.
20. German Commission E monograph, Trockenextrakt (35-67:1) aus *Ginkgo-biloba*-Blättern Extrakt mit Aceton-Wasser. *Bundesanzeiger*, 1994, 46:7361-7362.
21. Kleijnen J, Knipschild P. *Ginkgo biloba*. *Lancet*, 1992, 340:1136-1139.
22. Kleijnen J, Knipschild P. *Ginkgo biloba* for cerebral insufficiency. *British journal of clinical pharmacology*, 1992, 34:352-358.
23. Bauer U. Six month double-blind randomized clinical trial of *Gynk biloba* extract versus placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency. *Arzneimittel-Forschung*, 1984, 34:716-720.
24. Saudreau F, Serise JM, Pillet J. Efficacité de l'extrait de *Ginkgo biloba* dans le traitement des artériopathies oblitérantes chroniques des membres inferieurs au stade III de la classification de Fontaine. *Journal malade vasculaire*, 1989, 14:177-182.
25. Blume J et al. Placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von *Ginkgo biloba*-Spezialextrakt EGb 761 bei austrainierten Patienten mit Claudicatio intermittens. *VASA*, 1996, 2:1-11.
26. Schneider B. *Ginkgo biloba* Extrakt bei peripheren arteriellen Verschußkrankheiten. *Arzneimittel-Forschung*, 1992, 42:428-436.
27. Haguenaer JP et al. Traitement des troubles de l'équilibre par l'extrait de *Ginkgo biloba*. *Press medicale*, 1986, 15:1569-1572.
28. Coeur et circulation, 02.97.0 Troubles de l'artériosclérose. *IKS monthly bulletin*, 1994. 6:532-533.
29. Kate F, Miller W. Dose-dependent effects of *Ginkgo biloba* extraction on cerebral mental and physical efficiency: a placebo controlled double blind study. *British journal of clinical research*, 1993, 4:97-103.
30. Auguet M, DeFeudis FV, Clostre F. Effects of *Ginkgo biloba* on arterial smooth muscle responses to vasoactive stimuli. *General pharmacology*, 1982, 13:169-171, 225-230.
31. Auguet M, Clostre F. Effects of an extract of *Ginkgo biloba* and diverse substances on the phasic and tonic components of the contraction of an isolated rabbit aorta. *General pharmacology*, 1983, 14:277-280.
32. Peter H, Fisel J, Weisser W. Zur Pharmakologie der Wirkstoffe aus *Ginkgo biloba*. *Arzneimittel-Forschung*, 1966, 16:719-725.

33. Pincemail J et al. In: Farkas L, Gabor M, Kallay F, eds. *Flavonoids and bioflavonoids*. Szeged, Hungary, 1985:423.
34. Barth SA et al. Influences of *Ginkgo biloba* on cyclosporin induced lipid peroxidation in human liver microsomes in comparison to vitamin E, glutathione and N-acetylcysteine. *Biochemical pharmacology*, 1991, 41:1521-1526.
35. Pincemail J et al. *Ginkgo biloba* extract inhibits oxygen species production generated by phorbol myristate acetate stimulated human leukocytes. *Experientia*, 1987, 43:181-184.
36. Pincemail J, Dupuis M, Nasr C. Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of *Ginkgo biloba* extract. *Experientia*, 1989, 45:708-712.
37. Robak J, Gryglewski RJ. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochemical pharmacology*, 1988, 37:837-841.
38. Oberpichler H et al. Effects of *Ginkgo biloba* constituents related to protection against brain damage caused by hypoxia. *Pharmacological research communications*, 1988, 20:349-352.
39. Krieglstein J. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* constituents. *European journal of pharmaceutical sciences*, 1995, 3:39-48.
40. Braquet P. The ginkgolides: potent platelet-activating factor antagonist isolated from *Ginkgo biloba* L.: chemistry, pharmacology and clinical application. *Drugs of the future*, 1987, 12:643-648.
41. Oberpichler H. PAF-antagonist ginkgolide B reduces postischemic neuronal damage in rat brain hippocampus. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 1990, 10:133-135.
42. Prehn JHM, Krieglstein J. Platelet-activating factor antagonist reduce excitotoxic damage in culture neurons from embryonic chick telencephalon and protect the rat hippocampus and neocortex from ischemic injury *in vivo*. *Journal of neuroscience research*, 1993, 34:179-188.
43. Larssen RG, Deperyron JP, Boulu RG. Modèles d'ischémie cérébrale expérimentale par microsphères chez le rat. Etude de l'effet de deux extraits de *Ginkgo biloba* et du naftidrofuryl. *Thérapie*, 1978, 33:651-660.
44. Rapin JR, Le Poncin-Lafitte M. Consommation cérébrale du glucose. Effect de l'extrait de *Ginkgo biloba*. *Press medica*. 1986, 15:1494-1497.
45. Le Poncin-Lafitte MC, Rapin J, Rapin JR. Effects of *Ginkgo biloba* on changes induced by quantitative cerebral microembolization in rats. *Archives of international pharmacodynamics*, 1980, 243:236-244.
46. Cahn J. Effects of *Ginkgo biloba* extract (GBE) on the acute phase of cerebral ischaemia due to embolisms. In: Agnoli A et al., eds. *Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment*. London, John Libbey, 1985:43-39.
47. Chatterjee SS. Effects of *Ginkgo biloba* extract on cerebral metabolic processes. In: Agnoli A et al., eds. *Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment*. London, John Libbey, 1985: 5-14.
48. Karcher L, Zagermann P, Krieglstein J. Effect of an extract of *Ginkgo biloba* on rat brain energy metabolism in hypoxia. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 1984, 327:31-35.
49. Le Poncin-Lafitte M et al. Ischémie cérébrale après ligature non simultanée des artères carotides chez le rat: effet de l'extrait de *Ginkgo biloba*. *Semaine hospitalaire Paris*, 1982, 58:403-406.
50. Iliff LD, Auer LM. The effect of intravenous infusion of Tebonin (*Ginkgo biloba*) on pial arteries in cats. *Journal of neurological science*, 1982, 27:227-231.
51. Duverger D. Anoxie hypobare chez la souris avec les différents extraits de *Ginkgo biloba*. Le Plessis Robinson, France, Institut Henri-Beaufour, 1989 (Report no. 1116/89/DD/HK).

52. Duverger D. Anoxie hypobare chez la souris avec l'un des constituants de l'EGB:le HE 134. Le Plessis Robinson, France, Institut Henry-Beaufour, 1990 (Report no 1182/90/DD/HK).
53. Krieglstein J, Beck T, Seibert A. Influence of an extract of *Ginkgo biloba* on cerebral blood flow and metabolism. *Life sciences*, 1986, 39:2327-2334.
54. Beck T et al. Comparative study on the effects of two extract fractions of *Ginkgo biloba* on local cerebral blood flow and on brain energy metabolism in the rat under hypoxia. In: Krieglstein J, ed. *Pharmacology of cerebral ischemia*. Amsterdam, Elsevier, 1986:345-350.
55. Krieglstein J, Oberpichler H. *Ginkgo biloba* und Hirnleistungsstörungen. *Pharmazeutische Zeitung*, 1989, 13:2279-2289.
56. Oberpichler H et al. Effects of *Ginkgo biloba* constituents related to protection against brain damaged caused by hypoxia. *Pharmacology research communications*, 1988, 20:349-352.
57. Lamor Y et al. Effects of ginkgolide B and *Ginkgo biloba* extract on local cerebral glucose utilization in the awake adult rat. *Drug development research*, 1991, 23:219-225
58. Chatterjee SS, Gabard B. Effect of an extract of *Ginkgo biloba* on experimental neurotoxicity. *Archives of pharmacology*, 1984, 325(Suppl.), Abstr. 327.
59. Otani M et al. Effect of an extract of *Ginkgo biloba* on triethyltin-induced cerebral oedema. *Acta neuropathology*, 1986, 69:54-65.
60. Borzeix MG. Effects of *Ginkgo biloba* extract on two types of cerebral oedema. In: Agnoli A et al., eds. *Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment*. London, John Libbey, 1985:51-56.
61. Chatterjee SS, Gabard BL, Jaggy HEW. Pharmaceutical compositions containing bilobalide for the treatment of neuropathies. US Patent no. 4,571,407(Feb 18, 1986).
62. Sancesario G, Kreutzberg GW. Stimulation of astrocytes affects cytotoxic brain oedema. *Acta neuropathology*, 1986, 72:3-14.
63. DeFeudis FV et al. *Some in vitro and in vivo actions of an extract of Ginkgo biloba (GBE 761)*. In: Agnoli A et al., eds. *Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment*. London, John Libbey, 1985:17-29.
64. Winter E. effects of an extract of *Ginkgo biloba* on learning and memory in mice. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 1991, 38:109-114.
65. Stange VG et al. Adaptationsverhalten peripherer und zentraler akustischer Reizantworten des Meerschweinchens unter dem Einfluss verschiedener Fraktionen eines Extraktes aus *Ginkgo biloba*. *Arzneimittel-Forschung*, 1976, 26:367-374.
66. Raymond J. Effects de l'extrait de *Ginkgo biloba* sur la préservation morphologique des épithéliums sensoriels vestibulaires chez la souris. *Presse médicale*, 1986, 15:1484-1487.
67. Denise P, Bustany P. The effect of *Ginkgo biloba* (EGb 761) on central compensation of a total unilateral peripheral vestibular deficit in the rat. In: Lacour M et al., eds. *Vestibular compensation: facts, theories and clinical perspectives*. Paris, Elsevier, 1989:201-208.
68. Lacour M, Ez-Zaher L, Raymond J. Plasticity mechanisms in vestibular compensation in the cat are improved by an extract of *Ginkgo biloba* (EGb 761). *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 1991, 40:367-379.
69. Vargaftig BB et al. Platelet-activating factor induces a platelet-dependent bronchoconstriction unrelated to the formation of prostaglandin derivatives. *European journal of pharmacology*, 1982, 65:185-192.
70. Vargaftig BB, Benveniste J. Platelet-activating factor today. *Trends in pharmacological sciences*, 1983, 4:341-343.
71. Desquand S et al. Interference of BN 52021 (ginkgolide B) with the bronchopulmonary

- effects of PAF-acether in the guinea-pig. *European journal of pharmacology*, 1986, 127:83-95.
72. Desquand S, Vargaftig BB. Interference of the PAF-acether antagonist BN 52021 in bronchopulmonary anaphylaxis. Can a case be made for a role for PAF-acether in bronchopulmonary anaphylaxis in the guinea pig? In: Braquet P, ed. *Ginkgolides*, Vol. 1. Barcelona, JR Prous, 1988:271-281.
  73. Braquet P et al. Involvement of platelet activating factor in respiratory anaphylaxis, demonstrated by PAF-acether inhibitor BN 52021. *Lancet*, 1985, **i**:1501.
  74. Költringer P et al. Die Mikrozirkulation und Viskoelastizität des Vollblutes unter *Ginkgo biloba* extrakt. Eine plazebokontrollierte, randomisierte Coppelblind-Studie. *Perfusion*, 1989, 1:28-30.
  75. Költringer P et al. Die Mikrozirkulation unter parenteraler *Ginkgo biloba* Extrakt-Therapie. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1989, 101:198-200.
  76. Jung F et al. Effect of *Ginkgo biloba* on fluidity of blood and peripheral microcirculation in volunteers. *Arzneimittel-Forschung*, 1990, 40:589-593.
  77. Schaffler K, Reeh PW. Doppelblindstudie zur hypoxieprotektiven Wirkung eines standardisierten *Ginkgo-biloba*-Präparates nach Mehrfachverabreichung an gesunden Probanden. *Arzneimittel-Forschung*, 1985, 35:1283-1286.
  78. Hofferberth B. Simultanerfassung elektrophysiologischer, psychometrischer und rheologischer Parameter bei Patient mit hirnorganischem Psychosyndrom und erhöhtem Gefässrisiko-Eine Placebo-kontrollierte Dppelblindstudie mit *Ginkgo biloba*- ExtraktEGB 761. In: Stodtmeister R, Pillunat LE, eds. *Mikrozirkulation in Gehirn und Sinnesorganen*. Stuttgart, Ferdinald Enke, 1991:64-74.
  79. Witte S. Therapeutical aspects of *Ginkgo biloba* flavone glucoside in the context of increased blood viscosity. *Clinical hemorheology*, 1989, 9:323-326.
  80. Artmann GM, Schikarski C. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects red blood cells from oxidative damage. *Clinical hemorheology*, 1993, 13:529-539.
  81. Ernst E, Mashall M. Der effekt von *Ginkgo-biloba*-Spezialextrakt EGb 761 auf die Leucozytenfilterabilität-Eine Pilotstudie. *Perfusion*, 1992, 8:241-244.
  82. Rudofsky G. Wirkung von *Ginkgo-biloba*- extrakt bei arterieller Verschlusskrankheit. *Fortschritte der Medizin*, 1987, 105:397-400.
  83. Lagre G, et al. Oedèmes cycliques idiopathiques. Rôle de l'hyperperméabilité capillaire et correction par l'extrait de *Ginkgo biloba*. *Presse médicale*, 1986, 15:1550-1553.
  84. Gerhardt G, Rogalla K, Jaeger J. Medikamentöse Therapie von Hirnleistungsstörungen. Randomisierte Vergleichsstudie mit Dihydroergotoxin und *Ginkgo biloba* Extrakt. *Fortschritte der Medizin*, 1990, 108:384-388.
  85. Hopfenmüller W. Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit eines. *Ginkgo biloba* Spezialextraktes. *Arzneimittel-Forschung*, 1994, 44:1005-1013.
  86. Meyer B. Etude multicentrique randomisée a double insu face au placebo du traitement des acouphènes par l'extrait de *Ginkgo biloba*. *Presse medicale*, 1986, 15:1562-1564.
  87. Sprenger FH. Gute Therapieergebnisse mit *Ginkgo biloba*. *Ärztliche Praxis*, 1986, 12:938-940.
  88. Witt U. Low power laser und *Ginkgo*-Extrakte als Kombinationstherapie. Hamburg, Germany (unpublished document; available through NAPRALERT, see referende 5).
  89. Coles RRA. Trial of an extract of *Ginkgo biloba* (EGB) for tinnitus and hearing loss. *Clinical otolaryngology*, 1988, 13:501-504.
  90. Fucci JM et al. *Effects of Ginkgo biloba extract on tinnitus: a double blind study*. St. Petersburg, FL, Association for Research in Otolaryngology, 1991.
  91. Holgers KM, Axelson A, Pringle I. *Ginkgo biloba* extract for the treatment of tinnitus. *Audiology*, 1994, 33:85-92.

---

# Radix Ginseng

## Definizione

Radix Ginseng è la radice essiccata di *Panax ginseng* C.A. Meyer (Araliaceae) (1-5).<sup>1</sup>

## Sinonimi

*Panax schinseng* Nees (2).

Altre specie di *Panax*, tra cui *P. quinquefolius* L. (ginseng americano), *P. notoginseng* Burk (ginseng San-chi), *P. pseudoginseng* Wall. ssp. *japonicus* Hara = *P. japonicus* C.A. Meyer (ginseng giapponese chikutsu) e *P. notoginseng* ssp. *himalaicus* (ginseng imalaiano), sono state anche considerate “ginseng” e usate in medicina (6, 7). Tuttavia, la documentazione scientifica su queste specie è attualmente insufficiente per giustificare l’allestimento di monografie ad esse dedicate.

## Alcuni nomi comuni

Chosen ninjin, ginseng, Ginsengwurzel, hakusan, hakushan, higeninjin, hongshen, hungseng, hungshen, hunseng, jenseng, jenshen, jinpi, kao-li-seng, korean ginseng, minjin, nhan sam, ninjin, ninzin, niuhuan, Oriental ginseng, otane ninjin, renshen, san-pi, shanshen, sheng-sai-seng, shenshaishanshen, shengshais-hen, t’ang-seng, tyosenninjin, yakuyo ninjin, yakuyo ninzin, yeh-shan-seng, yuan-seng, yuanshen (1, 2, 4-10).

## Descrizione

Pianta erbacea perenne con caratteristiche radici ramificate che si dipartono dalla parte centrale della radice principale assumendo la forma di una figura umana. Fusto eretto, semplice e non ramificato. Foglie verticillate, digitato-composte, con 5 foglioline di cui le tre terminali sono più larghe di quelle laterali, ellittiche o leggermente obovate, lunghe 4-15 cm e larghe 2-6.5 cm; apice acuminato; base cuneata; margine seghettato o finemente bidentato. In generale, nel primo anno compare solo una foglia, cui si aggiunge annualmente una fogliolina fino al sesto anno. Infiorescenza costituita da una piccola ombrella terminale emisferica che si sviluppa all’inizio dell’estate. Fiori poligami, rosa. Calice con 5 denti poco distinti. Petali 5, stami 5. Frutto costituito da una piccola bacca drupacea, rossa in autunno a maturazione (8).

---

<sup>1</sup> La radice vaporizzata di *Panax ginseng* è iscritta nella Farmacopea giapponese come “Red Ginseng (Ginseng Radix Rubra)” (2).



## **Parte utilizzata: radice essiccata**

### **Aspetto**

La radice principale è fusiforme o cilindrica, lunga 2,5-20 cm per 0,5-3,0 cm di diametro; esternamente gialla grigiastrea; la parte superiore o l'intera radice presentano distinte rughe longitudinali e striature trasversali, rade, superficiali, basse, interrotte e ruvide; la parte inferiore reca 2-5 radici laterali ramificate e numerose esili radichette con tubercoletti indistinti. Rizomi lunghi 1-4 cm per 0,3-1,5 cm di diametro, per lo più ristretti e incurvati, che presentano radici avventizie e cicatrici circolari del fusto scarse e depresse (1). Tessitura relativamente robusta, frattura bianco-giallastra, cerchio del cambio giallo brunastro, amilaceo (1-5).

### **Proprietà organolettiche**

Colore da bianco grigiastro a giallo ambrato; odore caratteristico; sapore leggermente dolce inizialmente, seguito da un gusto leggermente amaro (1, 2).

### **Esame microscopico**

La sezione trasversale mostra un sughero costituito da diversi strati di cellule; corteccia stretta; floema che mostra fessure nella parte esterna e cellule parenchimatiche disposte fittamente e disseminate insieme a canali resinosi contenenti secrezioni gialle nella parte interna; cambio circolare; larghi raggi di xilema, vasi isolati o raggruppati secondo una disposizione radiale incompleta, talvolta accompagnati da fibre non lignificate; cellule parenchimatiche contenenti abbondanti granuli di amido e pochi cristalli di ossalato di calcio (1, 3-5).

### **Droga polverizzata**

Bianco-giallastra; frammenti di canali resiniferi contenenti secrezioni gialle; pochi grappoli di ossalato di calcio (20-68  $\mu\text{m}$  di diametro), con angoli acuti; cellule di sughero cubiche o poligonali, con pareti sottili e sinuose; vasi reticolati e scalariformi di 10-56  $\mu\text{m}$  di diametro; abbondanti granuli di amido, semplici, subsferici, semicircolari o a forma di poligono irregolare (4-30  $\mu\text{m}$  di diametro), singoli o in gruppi da due a quattro (1-5).

### **Areale di distribuzione**

Regioni montuose di Cina (Manciuria), Corea, Giappone e Federazione Russa (Siberia orientale) (7, 8). È prodotto per uso commerciale principalmente mediante coltivazioni (6).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico e microscopico e tests microchimici e analisi cromatografica su strato sottile (1-5).

## **Tests di purezza**

### **Microbiologia**

Nei prodotti di Radix Ginseng, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (13-15). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di  $10^7$ /g; funghi - non più di  $10^5$ /g; *Escherichia coli* - non più di  $10^2$ /g. Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5$ /g o mL; funghi - non più di  $10^4$ /g o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi - non più di  $10^3$ /g o mL; *Escherichia coli* - 0/g o mL.

### **Materiali organici estranei**

Non più del 2% (2, 3).

### **Ceneri totali**

Non più del 4,2% (2).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più dell'1% (4).

### **Ceneri solfatate**

Non più del 12% (5).

### **Materiali di estrazione solubili in alcool**

Non meno del 14,0 % (2).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in Radix Ginseng non è superiore a 0,05mg/kg (13). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (11) e le linee guida dell'OMS sui residui prevedibilmente assumibili con la dieta (14).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente (11).

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (11).

**Altri tests**

I tests chimici e i tests per i materiali di estrazione solubili in acqua devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

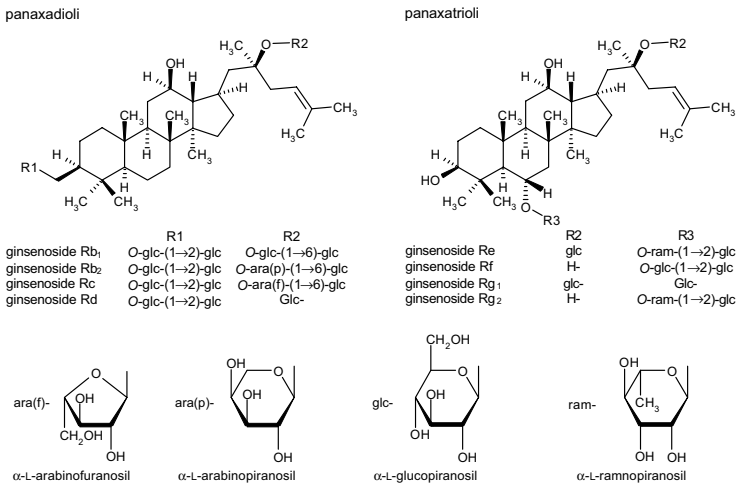
**Saggi chimici**

Per la determinazione qualitativa e quantitativa dei ginsenosidi vengono impiegati metodi microchimici, cromatografici su strato sottile e spettrofotometrici (1-5). Sono disponibili metodi di cromatografia liquida ad alta risoluzione (15-17) e di cromatografia liquida-spettrometria di massa (18)

Le caratteristiche saponine conosciute come ginsenosidi, calcolate come ginsenoside Rg<sub>1</sub> (D-glucopiranosil-6β-glucopiranosil-20*S*-protopanaxatriolo, massa molecolare relativa 800), devono essere contenute in quantità non inferiori all'1,5% (3, 5).

**Principali costituenti chimici**

I principali costituenti chimici sono le saponine triterpeniche. Più di 30 di queste saponine sono basate sulla struttura del dammarano e una (il ginsenoside Ro) è un derivato dell'acido oleanolico (6, 7, 17, 19). Le saponine del dammarano sono derivati o del protopanaxadiolo o del protopanaxatriolo. I membri del primo gruppo includono i ginsenosidi Ra<sub>1-3</sub>, Rb<sub>1-3</sub>, Rc, Rc<sub>2</sub>, Rd, Rd<sub>2</sub> e Rh<sub>2</sub>; (20*S*)-ginsenoside Rg<sub>3</sub>; e i malonil ginsenosidi Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rc e Rd. Esempi di saponine del protopanaxatriolo sono i ginsenosidi Re<sub>2</sub>, Re<sub>3</sub>, Rf, Rg<sub>1</sub>, Rg<sub>2</sub> e Rh<sub>1</sub>; 20-gluco-ginsenoside Rf; e i (20*R*)-ginsenosidi Rg<sub>2</sub> e Rh<sub>1</sub>. Quelli considerati più importanti, sono i ginsenosidi Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rc, Rd, Rf, Rg<sub>1</sub> e Rg<sub>2</sub>; Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub> e Rg<sub>1</sub> sono i più abbondanti. Le strutture più rappresentative di alcuni costituenti sono raffigurate qui di seguito.



**Forme farmaceutiche**

Droga, capsule e compresse di droga polverizzata, estratti, bevande toniche, vini e pastiglie. Conservare in ambiente freddo, secco e in contenitori ben chiusi (20).

## **Usi medicinali**

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Radix Ginseng è usata come profilattico e ricostituente per il miglioramento delle capacità mentali e fisiche, in casi di debolezza, esaurimento, stanchezza e perdita di concentrazione e durante la convalescenza (21-29).

### ***Usi descritti nelle Farmacopree e nei sistemi di medicina tradizionale***

Radix Ginseng è stata usata clinicamente per il trattamento del diabete (1), pur essendo necessari ulteriori studi per questa indicazione. La droga è stata anche usata per il trattamento dell'impotenza, per la prevenzione dell'epatotossicità e delle malattie gastrointestinali, come le gastriti e le ulcere (1, 7).

### ***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Trattamento delle malattie del fegato, della tosse, della febbre, della tubercolosi, dei reumatismi, del vomito gravidico, dell'ipotermia, della dispnea e delle malattie nervose (7).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

Le modalità d'azione suggerite per Radix Ginseng sono due. In primo luogo, la droga ha un effetto "adattogeno" (30), che produce un aumento aspecifico delle difese dell'organismo contro fattori stressogeni esterni e composti chimici nocivi (31). In secondo luogo, la droga induce un miglioramento complessivo della performance fisica e mentale (30-33).

Il trattamento con Radix Ginseng di colture di cellule mammarie, di organi isolati e di animali (principalmente topi e ratti) prima o durante l'esposizione a stimoli stressogeni fisici, chimici o psicologici ha aumentato, nei rispettivi sistemi e modelli, la capacità di resistere agli effetti dannosi da questi provocati (31). Questi risultati sono stati dimostrati nei casi di danni da radiazioni (34-36), di infezioni virali e dell'induzione di tumori (37, 38), di avvelenamento da alcool o da tetracloruro di carbonio (39-41), di deprivazione di ossigeno e di pressione ipobarica (42, 43), di stress indotto dalla luce o dalla temperatura, di stress emotivo e di shock elettrico o da impedimento dei movimenti (44, 45, 46). Il meccanismo mediante il quale la droga esercita la sua attività coinvolge molto probabilmente l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (47, 49) ed è dovuto ai suoi effetti immunostimolanti (50).

La somministrazione intraperitoneale ai ratti di frazioni saponiniche di ginseng o dei ginsenosidi Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rc, Rd e Re ha elevato i livelli sierici dell'ormone adrenocorticotropico (ACTH) e del corticosterone (51, 52). Il pretrattamento con desametasone, che blocca le funzioni ipotalamiche e ipofisarie, ha prevenuto il rilascio dell'ACTH e del corticosterone indotto dalle saponine del ginseng e, di conseguenza, ha fornito la dimostrazione che l'aumento del cortico-

sterone sierico indotto dal ginseng avviene indirettamente attraverso il rilascio di ACTH dall'ipofisi (51, 52).

L'attività immunomodulatrice del ginseng appare essere almeno parzialmente responsabile del suo effetto adattogeno (50, 53, 54). Estratti alcoolici di Radix Ginseng hanno stimolato *in vitro* la fagocitosi, sono risultati mitogeni in colture di linfociti umani, hanno stimolato la produzione di interferone e aumentato l'attività delle cellule natural killer (55, 56). La somministrazione intraperitoneale nei topi di un estratto della droga ha stimolato l'immunità cellula-mediata contro il virus Semliki Forest, ha elevato i livelli degli anticorpi diretti contro gli eritrociti di pecora e delle cellule natural killer (57) e ha stimolato la produzione di interferone (58).

Il miglioramento della performance fisica e mentale è stato osservato nei topi e nei ratti dopo la somministrazione della droga per via orale o intraperitoneale (59-63). La somministrazione orale di frazioni saponiniche di ginseng in topi sottoposti a tests di nuoto forzato ha incrementato la resistenza allo sforzo e prolungato la durata del nuoto (63). Due studi hanno però concluso che il ginseng non ha effetti positivi sulla performance fisica nei topi e nei ratti (64, 65). Gli effetti adattogeni di Radix Ginseng sono generalmente attribuiti ai ginsenosidi (66, 67). È stato dimostrato che i ginsenosidi alterano i meccanismi dell'omeostasi energetica durante lo sforzo prolungato, aumentando la capacità della muscolatura scheletrica di ossidare preferenzialmente gli acidi grassi liberi anziché il glucosio ai fini della produzione dell'energia cellulare (59). È stato documentato che altri costituenti di Radix Ginseng, come l'acido vanillico e l'acido salicilico, hanno un effetto antifatica nei ratti (68). Inoltre, l'attività antiossidante del ginseng è stata associata sia ai costituenti ginsenosidici che flavonoidi (31, 69). I ginsenosidi hanno protetto l'endotelio vascolare polmonare dal danno indotto dai radicali liberi (69).

I topi che avevano ricevuto oralmente un estratto di ginseng o i ginsenosidi Rb<sub>1</sub> e Rg<sub>2</sub> durante l'esecuzione di tests di condizionamento passivo hanno dimostrato un miglioramento delle capacità di apprendimento negativamente influenzate dallo stress (30) e i ratti hanno mostrato una maggiore capacità di memorizzazione dei comportamenti appresi (70). I ginsenosidi Rg<sub>1</sub> e Rb<sub>1</sub> sono i costituenti della droga ad attività nootropica (66) e migliorano la memoria e l'apprendimento in animali normali e in animali menomati nella capacità di apprendere. La modalità d'azione coinvolge un incremento della sintesi e del rilascio dell'acetilcolina e un decremento dei livelli cerebrali della serotonina (66). Gli estratti di Radix Ginseng hanno prodotto dilatazione a livello dei vasi cerebrali e coronarici, la qual cosa ha migliorato il flusso sanguigno nel cervello e nelle coronarie (71). L'attività vasodilatatrice dei ginsenosidi sembra essere principalmente dovuta al rilassamento della muscolatura liscia vasale. I ginsenosidi bloccano gli effetti costrittivi della norepinefrina a carico dell'aorta isolata e inibiscono la captazione del <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> nella membrana e nel sarcolemma del tessuto cardiaco di coniglio. L'inibizione della captazione del Ca<sup>2+</sup> a livello della membrana muscolare contribuisce al meccanismo vasodilatatorio (71).

Certi polipeptidi e glicani isolati da Radix Ginseng, chiamati rispettivamente GP e panaxani A-E, hanno dimostrato di esercitare un'attività ipoglicemizzante

quando somministrati intraperitonealmente ai topi (72, 73). Due dei glicani, i panaxani A e B, hanno mostrato di stimolare l'utilizzazione del glucosio epatico incrementando l'attività della glucosio-6-fosfatasi 1-deidrogenasi, della fosforilasi *a* e della fosfofruttochinasi (72). Il panaxano A non ha esercitato effetti sui livelli plasmatici dell'insulina o sulla sensibilità all'insulina, ma il panaxano B ha elevato i livelli plasmatici dell'insulina stimolando la secrezione di questo ormone da parte delle isole pancreatiche e ha inoltre aumentato la sensibilità all'insulina incrementandone la capacità di legame con i suoi recettori (72). I panaxani non sono attivi per somministrazione orale. La somministrazione di GP (per via intravenosa o sottocutanea) ai topi e ai ratti ha diminuito i livelli del glucosio nel sangue e del glicogeno nel fegato (73). Radix Ginseng contiene anche un certo numero di altri costituenti dotati di attività ipoglicemizzante (72, 74). L'adenosina, isolata da un estratto acquoso di Radix Ginseng, ha aumentato la lipogenesi e l'accumolo di AMP-ciclico negli adipociti e alcuni dei ginsenosidi hanno inibito la lipolisi indotta dall'ACTH, hanno soppresso la lipogenesi indotta dall'insulina e hanno stimolato il rilascio di insulina da colture di isole di Langerhans (72).

La somministrazione sottocutanea di un estratto di ginseng ha aumentato la tendenza all'accoppiamento dei topi maschi (75). La droga ha inoltre timolato la spermatogenesi nei testicoli dei ratti (76) e dei conigli e ha aumentato la motilità e la sopravvivenza extracorporee dello sperma di coniglio (75).

La somministrazione intragastrica o intradermica di un estratto etanolic della droga ai ratti ha diminuito la secrezione gastrica indotta da stimolazione vagale e mediante istamina, pentagastrina e carbacolo e ha inibito le ulcere gastriche indotte dallo stress o dal legamento del piloro (77-79).

L'attività epatoprotettiva del ginseng è stata dimostrata *in vitro* e *in vivo* (80, 81). La somministrazione per via intraperitoneale di estratti di Radix Ginseng a ratti normali o trattati con desametasone non ha alterato la composizione chimica del sangue degli animali normali, ma ha diminuito i livelli dell'aspartato amminotransferasi e dell'alanina amminotransferasi degli animali trattati con desametasone, dimostrando in questo modo di esercitare un effetto protettivo sul fegato (81). Tuttavia, un altro studio ha dimostrato che l'iniezione intraperitoneale di un estratto metanolico di Radix Ginseng non ha esercitato effetti protettivi contro l'epatossicità indotta dal tetracloruro di carbonio nei ratti (82).

## **Farmacologia clinica**

### **Attività antifatica**

I risultati degli studi clinici che hanno valutato l'aumento della performance e gli effetti antifatica degli estratti di ginseng sono contraddittori e, in generale, la maggior parte di tali studi è carente per l'aspetto metodologico, manca di appropriati controlli ed è stata condotta con estratti di ginseng non standardizzati. L'influenza della somministrazione cronica di Radix Ginseng (2 g/die per via orale per 4 settimane) sull'utilizzazione del substrato, sulla produzione ormonale, sulla resistenza, sul metabolismo e sulla percezione della fatica è stata studiata in 11 cadetti di marina durante giorni consecutivi di pesanti esercitazioni. Non sono state osservate dif-

ferenze significative tra il gruppo di controllo e il gruppo che aveva ricevuto l'apporto di ginseng (83). In un altro studio condotto su otto soggetti, dopo 7 giorni di trattamento non è risultata alcuna differenza significativa tra il placebo e il ginseng durante esercizi particolarmente gravosi (84). Uno studio randomizzato, in doppio cieco, cross-over, ha osservato gli effetti del ginseng sulle funzioni circolatoria, respiratoria e metabolica durante esercizi di massimo sforzo in 50 uomini (di 21-47 anni) (24). Il carico totale del lavoro tollerato e l'assorbimento massimo di ossigeno sono risultati significativamente più elevati a seguito della somministrazione di ginseng rispetto al placebo. A parità di carico di lavoro, il consumo di ossigeno, i livelli di lattato nel plasma, la ventilazione, la produzione di anidride carbonica e il ritmo cardiaco durante l'esercizio sono tutti risultati inferiori nel gruppo trattato con ginseng. I risultati hanno indicato che le preparazioni di ginseng hanno efficacemente aumentato la capacità di lavoro dei partecipanti migliorando l'utilizzazione dell'ossigeno (24). Uno studio contro placebo, cross-over, ha determinato gli effetti del ginseng sulla capacità fisica di 43 atleti del triathlon maschi (25). I partecipanti hanno ricevuto 200 mg di una preparazione di ginseng per due volte al giorno per periodi consecutivi di training di 10 settimane ciascuno. Non sono stati osservati cambiamenti significativi durante il primo periodo di 10 settimane, ma il ginseng è apparso prevenire la perdita di capacità fisica (misurata mediante volume inspirato e frequenze respiratorie) durante il secondo periodo di 10 settimane (25). Due studi ulteriori su atleti che avevano ricevuto 100 mg di estratto standardizzato di ginseng due volte al giorno per 9 settimane hanno documentato un significativo miglioramento della capacità aerobica e una riduzione del lattato nel sangue e del ritmo cardiaco (26, 27), ma in nessuno dei due studi non sono stati utilizzati il placebo o i controlli. L'ulteriore estensione di questi studi con l'introduzione del placebo e della doppia cecità ha dimostrato un miglioramento significativo del gruppo del ginseng nei confronti di quello placebo (28). Risultati simili sono stati riferiti a proposito di un altro studio su atleti, nel quale la differenza fra il gruppo ginseng e il gruppo placebo si è protratta per circa 3 settimane dopo l'ultima dose di ginseng somministrata (29). Sono stati analizzati gli effetti di 1200 mg di Radix Ginseng in uno studio contro placebo, in doppio cieco, cross-over, condotto su infermiere notturne e i risultati sono stati confrontati con gli effetti dello stesso schema di trattamento in infermiere impegnate nel lavoro diurno (22). Il ginseng ha riportato al valore iniziale il punteggio calcolato in base alle scale di valutazione dell'umore, dell'efficienza e della performance generale e lo studio ha concluso che il ginseng ha esercitato un'attività antifatica (22).

Estratti acquosi e standardizzati di ginseng sono stati indagati in uno studio contro placebo, in doppio cieco, per la valutazione dell'azione immunomodulatrice (85). Sessanta volontari sani sono stati divisi in tre gruppi di 20 soggetti ciascuno e ognuno ha ricevuto ogni 12 ore e per 8 settimane il placebo o 100 mg di estratto acquoso di ginseng o 100 mg di estratto standardizzato di ginseng. I campioni di sangue prelevati ai volontari hanno rivelato rispetto al placebo un aumento della chemiotassi dei leucociti polimorfonucleati, dell'indice fagocitario e del numero totale dei linfociti T3 e T4 dopo 4 e 8 settimane di terapia con ginseng. Il gruppo

che aveva ricevuto l'estratto standardizzato ha anche evidenziato un aumento del rapporto T4:T8 e dell'attività delle cellule natural killer. La conclusione di questo studio è stata che l'estratto di ginseng ha stimolato nell'uomo il sistema immunitario e che l'estratto standardizzato è risultato molto più efficace di quello acquoso (85).

### **Attività psicomotoria**

Uno studio in doppio cieco, contro placebo, ha valutato gli effetti di un estratto standardizzato di ginseng (100 mg due volte al giorno per 12 settimane) sulla performance psicomotoria di 16 individui sani (23). L'applicazione di vari tests relativi alla performance psicomotoria ha fornito esiti positivi riguardo all'attenzione, alla capacità di elaborazione, alla funzione integrata sensoriale-motoria e al tempo di reazione uditiva. Lo studio ha concluso che la droga è stata superiore rispetto al placebo nel migliorare determinate funzioni psicomotorie nei soggetti sani (23).

### **Attività antidiabetica**

In studi clinici, Radix Ginseng ha dimostrato di esercitare effetti benefici in pazienti diabetici sia insulina-dipendenti che non insulina-dipendenti (86, 87). La somministrazione per via orale di compresse di ginseng (200 mg/die per 8 settimane) a 36 pazienti non insulina-dipendenti ha migliorato l'umore e la performance fisica, ha ridotto a digiuno il glucosio del sangue e le concentrazioni sieriche del propeptide amminoterminale del procollagene di tipo III e ha diminuito l'emoglobina glicata (87).

### **Impotenza**

Gli estratti di ginseng migliorano la produzione di sperma nei maschi e possono essere di qualche utilità nel trattamento dell'impotenza (32). Viene ritenuto che i ginsenosidi, che sembrano essere i componenti attivi, deprimano i livelli di prolattina nel sangue, con conseguente aumento della libido (32). In uno studio clinico, 90 pazienti affetti da disfunzione erettile sono stati trattati con saponine di ginseng (600 mg per via orale al giorno). Il trattamento ha migliorato l'erezione e la tumescenza e ha aumentato la libido, ma non la frequenza del coito (88).

### **Controindicazioni**

Nessuna (21, 50, 89, 90).

### **Avvertenze**

Nessuna informazione disponibile.

### **Precauzioni**

#### **Generali**

I pazienti diabetici dovrebbero consultare il medico prima di assumere Radix Ginseng poiché il ginseng può ridurre leggermente i livelli di glucosio nel sangue (86, 87).



### **Interazioni**

Esistono due segnalazioni relative ad interazioni tra Radix Ginseng e la fenelzina, un inibitore delle monoamminoossidasi (91, 92). L'importanza clinica di questa interazione non è stata valutata.

### **Interazioni con farmaci e tests di laboratorio**

Nessuna informazione disponibile.

### **Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità**

Radix Ginseng non è carcinogena o mutagena *in vitro* e non ha alcun effetto sulla fertilità (90).

### **Gravidanza: effetti teratogeni**

Radix Ginseng non è teratogena *in vivo* (90).

### **Gravidanza: effetti non teratogeni**

La sicurezza di Radix Ginseng in gravidanza non è stata accertata.

### **Allattamento**

L'escrezione dei principi attivi della droga nel latte e i loro effetti sui lattanti non sono stati studiati; di conseguenza, Radix Ginseng non deve essere somministrata alle donne che allattano.

### **Uso pediatrico**

Non sono disponibili indicazioni dell'OMS sulla sicurezza e sull'efficacia di Radix Ginseng nei bambini.

### **Reazioni avverse**

Le varie ricerche che hanno indagato gli estratti di Radix Ginseng secondo i procedimenti tossicologici convenzionali in cinque differenti modelli animali non hanno documentato l'esistenza di tossicità acuta o cronica imputabile all'estratto (89, 90, 93).

Sulla base dell'uso prolungato di Radix Ginseng e della relativa infrequenza di significativi effetti collaterali dimostrabili, è stato concluso che l'impiego della droga non è associato a gravi effetti avversi quando assunta alle dosi raccomandate (90, 93). Tuttavia, in uno studio aperto condotto da Siegel su 133 pazienti che ne avevano ingerito grandi quantità, è stato documentato che il ginseng aveva provocato ipertensione, nervosismo, irritabilità, diarrea, eruzioni cutanee e insonnia, effetti che sono stati collettivamente chiamati "sindrome da abuso di ginseng" (GAS) (94). Un'analisi critica di questo studio ha dimostrato che non erano stati effettuati controlli o analisi con lo scopo di determinare quale tipo di ginseng o quali costituenti della preparazione erano stati ingeriti e che alcune delle quantità assunte erano state chiaramente eccessive (oltre 15 g al giorno, mentre la dose giornaliera consigliata è di 0,5-2 g) (50, 90, 95). Quando la dose è stata diminuita a 1,7 g/die, i sintomi dovuti alla "sindrome"

sono risultati rari. Di conseguenza, la sola conclusione valida deducibile dallo studio di Siegel è che l'eccessiva e incontrollata assunzione dei prodotti a base di ginseng deve essere evitata (90). Un caso di arterite cerebrale associata al ginseng è stato documentato in un paziente che aveva assunto una dose elevata di estratto etanologico della radice di ginseng (circa 6 g in una unica dose). Tuttavia, il tipo e la concentrazione dell'estratto di ginseng non sono stati ancora una volta precisati. Due casi di midriasi e di difficoltà di accomodamento, come pure di vertigini, sono stati documentati in seguito all'ingestione di una dose elevata (3-9 g) ottenuta da un tipo di preparazione non ben specificato (97).

Effetti collaterali di tipo estrogenico sono stati descritti in donne sia in premenopausa che in postmenopausa a seguito dell'utilizzo di ginseng. Sono stati descritti sette casi di mastalgia (98-100) e un caso di emorragia vaginale in una donna in postmenopausa (101) come conseguenza dell'ingestione di prodotti a base di ginseng non specificati. Sono stati descritti casi di aumento della libido in donne in premenopausa (100). Studi specifici sui possibili effetti collaterali del ginseng di tipo ormonale sono stati condotti utilizzando estratti standardizzati (102-104). In condizioni fisiologiche, non sono state osservate interazioni tra gli estratti di ginseng e i recettori citosolici degli estrogeni isolati dall'utero di femmine di ratto mature o i recettori del progesterone ottenuti da miometrio umano (102). Inoltre, studi clinici hanno dimostrato che un estratto standardizzato di ginseng non causa cambiamenti nello stato ormonale del maschio e della femmina (103, 104).

## Posologia

Dose giornaliera (da assumere al mattino): 0,5-2 g di radice essiccata come decotto, salvo diversa prescrizione medica; le dosi di altre preparazioni devono essere calcolate in conformità (21, 23, 89).

## Bibliografia

1. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed.) Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 1992.
2. *The pharmacopoeia of Japan XII*. Tokyo, The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1991.
3. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapharm, 1996.
4. *Deutsches Arzneibuch 1996*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
5. *Pharmacopoeia helvetica VII*. Berne, Département fédéral de l'intérieur, 1994.
6. Shibata S et al. Chemistry and pharmacology of *Panax*. In: Wagner H, Farnsworth NR, Nikino H, eds. *Economic and medicinal plants research, Vol. 1*. London, Academic Press, 1985.
7. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
8. *Medicinal plants in China*. Manila, World Health Organization, 1989 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 2).
9. Hsu HY. *Oriental materia medica, a concise guide*. Long Beach, CA, Oriental Healing Arts Institute, 1986.
10. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, August 8, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of chemical Abstracts Services).
11. *Quality control methods of medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.

12. *Deutsches, Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie.* Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
13. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
14. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
15. Sticher O, Soldati F. HPLC separation and quantitative determination of ginsenosides from *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium* and ginseng drug preparations. 1. *Planta medica*, 1979, 36:30-42.
16. Stiche O, Soldati F. HPLC separation and quantitative determination of ginsenosides from *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium* and from ginseng drug preparations. 1. *Planta medica*. 1979, 39:348-357.
17. Cui JF. Identification and quantification of ginsenosides in various commercial ginseng preparations. *European journal of pharmaceutical sciences*, 1995, 3:77-85.
18. Van Breemen RB et al. Electrospray liquid chromatography/mass spectrometry of ginsenosides. *Analytical chemistry*, 1995, 67:3985-3989.
19. Sprecher E. Ginseng: miracle drug or phytopharmakon. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1987, 9:52-61.
20. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1990.
21. German Commission E Monograph, Ginseng radix. *Bundesanzeiger*, 1991, 11:17 january.
22. Hallstrom C, Fulder S, Carruthers M. Effect of ginseng on the performance of nurses on night duty. *Comparative medicine East and West*, 1982, 6:277-282.
23. D'Angelo L et al. Double-blind placebo-controlled clinical study on the effect of a standardized ginseng extract on psychomotor performance in healthy volunteers. *Journal of ethnopharmacology*, 1986, 16:15-22.
24. Pieralisi G, Ripari P, Vecchiet L. Effects of a standardized ginseng extract combined with dimethylaminoethanol bitartrate, vitamins, minerals, and trace elements on physical performance during exercise. *Clinical therapeutics*, 1991, 13:373-382.
25. Van Shipdael P. Les effets du ginseng G115 sur la capacité physique de sportifs d'endurance. *Acta therapeutica*, 1993, 19:337-347.
26. Forgo I, Kirchdorfer AM. The effect of different ginsenoside concentrations on physical work capacity. *Notabene medici*, 1982, 12:721-727.
27. Forgo I, Kirchdorfer AM. On the question of influencing the performance of top sportsmen by means of biologically active substances. *Ärztliche Praxis*, 1981, 33:1784-1786.
28. Forgo I. Effect of drugs on physical performance and hormone system of sportsmen. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1983, 125:822-824.
29. Forgo I, Schimert G. The duration of effect of the standardized ginseng extract in healthy competitive athletes. *Notabene medici*, 1985, 15:636-640.
30. Wagner H, Norr H, Winterhoff H. Plant adaptogens. *Phytomedicine*, 1994, 1:63-76.
31. Sonnenborn U, Proppert Y. Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer). *British journal of phytotherapy*, 1991, 2:3-14.
32. Owen RT. Ginseng: A pharmacological profile. *Drugs of today*, 1981, 17:343-351.
33. Phillipson JD, Anderson LA. Ginseng-quality, safety and efficacy. *Pharmaceutical journal*, 1984, 232:161-165.
34. Takeda A, Yonezawa M, Ktoh N. Restoration of radiation injury by ginseng. I. Responses of X-irradiated mice to ginseng extracts. *Journal of radiation research*, 1981, 22:323-335.
35. Yonezawa M, Katoh N, Takeda A. Restoration of radiation injury by ginseng. IV. Stimulation of recoveries in CFUs and megakaryocyte counts related to the prevention of occult blood appearance in X-irradiate mice. *Journal of radiation research*, 1985, 26:436-442.

36. Zhang JS et al. Modification of radiation response in mice by fractionated extracts of *Panax ginseng*. *Radiation research*, 1987, 112:156-163.
37. Qian BC et al. Effects of ginseng polysaccharides on tumor and immunological function in tumor-bearing mice. *Yao husue husue pao*, 1987, 8:277-280.
38. Yun TH, Yun YS, Han IW. An experimental study on tumor inhibitory effect of red ginseng in mice and rats exposed to various chemical carcinogens. In: *Proceedings of the third International Ginseng Symposium*. Seoul, Korean Ginseng Research Institute, 1980:87-113.
39. Choi CW, Lee SI, Huk K. Effect of ginseng on hepatic alcohol metabolizing enzyme system activity in chronic alcohol-treated mouse. *Korean journal of pharmacognosy*, 1984, 20:13-21.
40. Hikino H et al. Antihepatotoxic actions of ginsenoside from *Panax ginseng* roots. *Planta medica*, 1985, 51:62-64.
41. Nakagawa S et al. Cytoprotective activity of components of garlic, ginseng and ciwujia on hepatocyte injury induced by carbon tetrachloride *in vitro*. *Hiroshima journal of medicine science*, 1985:34:303-309.
42. Chen X et al. Protective effects of ginsenosides on anoxia/reoxygenation of cultured rat monocytes and on reperfusion injures against lipid peroxidation. *Biomedica biochimica acta*, 1987, 46:646-649.
43. Lu G, Cheng XJ, Yuan WX. Protective action of ginseng root saponins on hypobaric hypoxia in animals. *Yao hsue hsue pao*, 1988, 9:391-394.
44. Banerjee U, Izquierdo JA. Anti-stress and atifatigue properies of *Panax ginseng*: Comparison with piracetam. *Acta physiologica at therapeutica Latinoamericana*, 1982, 32:277-285.
45. Cheng XJ et al. Protective effects of ginsenosides on anoxia/reoxygenation of cultured rat myocytes and on reperfusion injuries against lipid peroxidation. *Biomedica biochimica acta*, 1987, 46:646-649.
46. Saito H. Neutopharmacological studies on *Panax ginseng*. In: Chang HM et al., eds. *Advances in Chinese medicinal materials research*. Singapore, World Scientific Publishing, 1974:509-518.
47. Filaretov AA et al. Effect of adaptogens on the activity og the pituitary-adrenocortical system in rats. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 1986, 101:627-629.
48. Lu G, Cheng XJ, Yuan WX. Effects of the ginseng root saponins on serum corticosterone and brain neurotransmitters of mice under hypobaric and hypoxic environment. *Yap hsueh hsueh pao*, 1988, 9:489-492.
49. Ng TB, Li WW, Yeung HW. Effects of ginsenosides, lectins, and *Momordica charantia* insulin-like peptides on corticosterone production by isolated rat adrenal cells. *Journal of ethnopharmacology*, 1987, 21:21-29.
50. Sonnenborn U. Ginseng-Nebenwirkungen: Fakten oder Vermutungen? *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 1989, 12:46-53.
51. Hiai S et al. Stimulation of pituitary-adrenocortical system by ginseng saponin. *Endocrinology Japan*, 1979, 26:661.
52. Hiai S, Sasaki S, Oura H. Effects of Ginseng saponin on rat adrenal cyclic AMP. *Planta medica*, 1979, 37:15-19.
53. Singh VK, Agarwal SS, Gupta BM. Immunomodulatory activity of *Panax ginseng* extract. *Planta medica*, 1984, 50:462-465.
54. Sonnenborn U. Ginseng-neuere Untersuchungen immunologischer, und endocrinologischer Aktivitäten einer alten Arzneiplanzer. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1987, 125:2052-2055.
55. Fulder S. The growth of cultured human fibroblasts treated with hydrocortisone and extracts on the medicinal plant *Panax ginseng*. *Experimental gerontology*, 1977, 12:125-131.
56. Gupta S et al. A new mitogen and interferon inducer. *Clinical research*, 1980, 28:504A.

57. Sing VK, Agarwall SS, Gupta BM. Immunomodulatory effects of *Panax ginseng* extract. *Planta medica*, 1984, 50:459.
58. Jie YH, Cammisuli S, Baggiolini M. Immunomodulatory effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer in the mouse. *Agents and actions*, 1984, 15:386-391.
59. Avakian EV et al. Effect of *Panax ginseng* on energy metabolism during exercise in rats. *Planta medica*, 1984, 50:151-154.
60. Brekhman II, Dardymov IV. Pharmacological investigation of glycosides from ginseng and *Eleutherococcus*. *Journal of natural products*, 1969, 32:46-51.
61. Hassan Samira MM et al. Effect of the standardized ginseng extract G 115 on the metabolism and electrical activity of the rabbit's brain. *Journal of international medical research*, 1985, 13:342-348.
62. Petkov V. Effect of ginseng on the brain biogenic monoamines and 3',5'-AMP system. Experiments on rats. *Arzneimittel-Forschung*, 1978, 28:338-339.
63. Bomabardelli E, Cristoni A, Lietti A. The effect acute and chronic ginseng saponins treatment on adrenals function: biochemistry and pharmacological aspects. In: *Proceedings of the third International Ginseng Symposium*. Seoul, Korean Ginseng Research Institute, 1980:9-16.
64. Lewis WH, Zenger VE, Lynch RG. No adaptogen response of mice to ginseng and *Eleutherococcus* infusions. *Journal of ethnopharmacology*, 1983, 8:209-214.
65. Martinez B, Staba EJ. The physiological effects of *Aralia*, *Panax* and *Eleutherococcus* on exercised rats. *Japanese journal of pharmacology*, 1984, 35:79-85.
66. Liu CX, Xiao PG. Recent advances in ginseng research in China. *Journal ethnopharmacology*, 1992, 36:27-38.
67. Yang ZW. Renshen. In: Chang HM, But PPH, eds., *Pharmacology and applications of Chinese materials research*. Vol. 1. World Scientific Publishing, 1986:17-31.
68. Han BH, Han YN, Park MH. Chemical and biochemical studies on antioxidant components of ginseng. In: Chang HM, Tso WW, Koo A. *Advances in Chinese medicinal materials research*. World Scientific Publishing, Singapore, 1985:485-498.
69. Kim H et al. Ginenosides protect pulmonary vascular endothelium against radical-induced injury. *Biochemical and biophysical research communications*, 1992, 189, 670-676.
70. Petkov VD et al. Memory effects of standardized extracts of *Panax ginseng* (G115), *Ginkgo biloba* (GK501) and their combination Gincosan (HPL00701). *Planta medica*, 1993, 59:106-114.
71. Huang KC. Herbs with multiple actions. In: *The pharmacology of Chinese herbs*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993:21-48.
72. Marles R, Farnsworth NR. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, 1995, 2:137-189.
73. Wang BX et al. Studies on the mechanism of ginseng polypeptide induced hypoglycemia. *Yao hsueh hsueh pao*, 1989, 25:727-731.
74. Davydov VV, Molokovsky A, Limarenko AY. Efficacy of ginseng drugs in experimental insulin-dependent diabetes and toxic hepatitis. *Patalogicheskaia Fiziologiya I Eksperimentalkaia terapia*, 1990, 5:49-52.
75. Kim C. Influence of ginseng on mating behavior in male rats. *American journal of Chinese medicine*, 1976, 4:163-168.
76. Yamamoto M. Stimulatory effect of *Panax ginseng* principals on DNA and protein synthesis in rat testes. *Arzneimittel-Forschung*, 1977, 27:1404-1405.
77. Suzuki Y et al. Effects of tissue cultured ginseng on the function of the stomach and small intestine. *Yakugaku zasshi*, 1991, 111:765-769.
78. Suzuki Y et al. Effects of tissue cultured ginseng on gastric secretion and pepsin activity. *Yakugaku zasshi*, 1991, 111:770-774.
79. Matsuda H, Kubo M. Pharmacological study on *Panax ginseng* C.A. Meyer II. Effect of red ginseng on the experimental gastric ulcer. *Yakusaku zasshi*, 1984, 104:449-453.

80. Hikino H. Antihepatotoxic activity of crude drugs. *Yakugaku zasshi*, 1985, 105: 109-118.
81. Lin JH et al. Effects of ginseng on the blood chemistry profile of dexamethasone-treated male rats. *American journal of Chinese medicine*, 1995, 23:167-172.
82. Kumazawa N et al. Protective effects of various methanol extracts of crude drugs on experimental hepatic injury induced by carbon tetrachloride in rats. *Yakugaku zasshi*, 1990, 110:950-957.
83. Knapik JJ, Wright JE, Welch MJ. The influence of *Panax ginseng* on indices of substrate utilization during repeated, exhaustive exercise in man. *Federation proceedings*, 1983, 42:336.
84. Morris AC, Jacobs I, Kligerman TM. No ergogenic effect of ginseng extract after ingestion. *Medical science of sports exercise*, 1994, 26:S6.
85. Scaglione F et al. Immunomodulatory effects of two extracts of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *Drugs experimental and clinical research*, 1990, 26:537-542.
86. Kwan HJ, Wan JK. Clinical study of treatment of diabetes with powder of the steamed insam (ginseng) produced in Kaesong, Korea. *Technical information*, 1994, 6:33-35.
87. Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes care*, 1995, 18:1373-1375.
88. Choi HK, Seong DW. Effectiveness for erectile dysfunction after the administration of Korean red ginseng. *Korean journal of ginseng science*, 1995, 19:17-21.
89. Bradley PR, ed. *British herbal compendium*, Vol. 1. Guildford UK, British Herbal Medicine Association, 1992:115-118.
90. Sonnenborn U, Hänsel R. *Panax ginseng*. In: De Smet PAGM et al., eds. *Adverse reactions of herbal drugs*. Spinger-Verlag, Berlin, 1992:179-192.
91. Jones BD, Runikis AM. Interaction of ginseng with phenelzine. *Journal of clinical psychopharmacology*, 1987, 7:201-202.
92. Shader RI, Greenblatt DJ. Phenelzine and the dream machine-ramblings and reflections. *Journal of clinical psychopharmacology*, 1985, 5:67.
93. Soldati F. Toxicological studies on ginseng . *Proceedings of the fourth International Ginseng Symposium*. Daejeon, Republic of Korea, Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, 1984.
94. Siegel RK. Ginseng abuse syndrome: problems with the panacea. *Journal of the American Medical association*, 1979, 241:1614-1615.
95. Tyler V. Performance and immune deficiencies. In: *Herb of choice*. New York, Pharmaceutical Products Press, 1994:155-157.
96. Ryu SJ, Chien YY. Ginseng-associated cerebral arteritis, *Neurology*, 1995, 45:829-830.
97. Lou BY et al. Eye symptoms due to ginseng poisoning. *Yen ko hsueh pao*, 1989, 5:96-97.
98. Palmer BV, Montgomery AC, Monteiro JC. Gin Seng and mastalgia. *British medical journal*, 1978, 279:1284.
99. Koriech OM. Ginseng and mastalgia. *British medical journal*, 1978, 279:1556.
100. Punnonen R, Lukola A. Oestrogen-like effect of ginseng. *British medical journal*, 1980, 281:1110
101. Hopkins MP, Androff L, Benninghoff AS. Ginseng face cream and unexplained vaginal bleeding *American journal of obstetrics and gynecology*, 1988, 159:1121-1122.
102. Buchi K, Jenny E. On the interference of the standardized ginseng extract G115 and pure ginsenosides with agonists of the progesterone receptor of the human myometrium. *Phytopharm*, 1984:1-6.
103. Forgo I, Kayasseh L, Staub JJ. Effect of standardized ginseng extract on general well-being, reaction capacity, pulmonary function and gonadal hormones. *Medizinische Welt*, 1981, 19:751-759.
104. Reinhold E. Der Einsatz von Ginseng in der Gynäkologie. *Natur- und Ganzheits Medizin*, 1990, 4:131-134.

---

# Radix Glycyrrhizae

## Definizione

Radix Glycyrrhizae consiste nelle radici e nei rizomi essiccati di *Glycyrrhiza glabra* L. e delle sue varietà (1-7) o di *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. (6, 7) (Fabaceae).<sup>1</sup>

## Sinonimi

*Liquiritiae officinalis* Moench è un sinonimo di *Glycyrrhiza glabra* L. (1).

## Alcuni nomi comuni

### ***Glycyrrhiza glabra* L. e sue varietà**

Adimaduram, akarmanis, asloosoos, aslussos, athimaduram, athimaduramu, athimathuram, bekh-e-mahak, bois doux, cha em thet, estamee, gancao, glycyrrhiza, herbe aux tanneurs, hsi-pan-ya-kan-tsao, irk al hiel, irk al hilou, irk-sos, jakyakgamcho-tang, jashtimadhu, jethimadh, jethimadha, kanpo, kanzo, kan-ts'ao, kum cho, Lakritzenwurzel, licorice, licirice root, liquiritiae radix, liquorice, liquorice root, madhuyashti, madhuyashti rasayama, mulathee, muleti, mulhatti, neekhiyu, Persian licorice, racine de reglisse, racine douce, reglisse, reglisse officinalis, rhizoma glycyrrhizae, Russian licorice, Russian liquorice, Russisches Süssholz, si-pei, sinkiang licorice, Spanish licorice, Spanish liquorice, Spanisches Süssholz, Süssholzwurzel, sweet root, sweet wood, ud al sus, velmi, Walmee, welmii, xi-bei, yashti, yashtimadhu, yashtimadhukam, yashtomadhu (1-15).

### ***Glycyrrhiza uralensis* Fisch.**

Chinese licorice, Chinese liquorice, gancao, kan-ts'ao, kanzo, kanzoh, licorice root, liquiritiae radix, north-eastern Chinese licorice, saihokukanzoh, tohoku kanzo, tongpei licorice, tung-pei-kan-tsao, Ural liquorice, urarukanzo (14-17).

---

<sup>1</sup> *Glycyrrhiza inflata* Bat. è elencata nella Farmacopea Cinese (6). Tuttavia, sia la letteratura che gli studi botanici, chimici e biologici su questa specie sono rari. Per tali motivi, questa specie non è stata considerata in questa monografia.

## Descrizione

### ***Glycyrrhiza glabra* L. e sue varietà**

Pianta perenne, alta fino a oltre 1 m, eretta, con radici stolonifere molto svilup-pate. Foglie imparipennate composte da 9-17 foglioline alterne, da oblunghe a ellittico-lanceolate, acute od ottuse; racemi lassi, più corti delle foglie o appena più lunghi. Fiori lunghi 1 cm. Baccelli appiattiti da oblonghi a lineari, lunghi 1-3 cm e larghi 6 mm, più o meno spinuloso-ghiandolari, con molti semi o di dimensione ridotta con soli 2 o 3 semi (1, 11).

### ***Glycyrrhiza uralensis* Fisch.**

Pianta erbacea perenne ghiandolare, alta 30-100 cm. Fusto eretto con corti peli biancastri e peli spinuloso-ghiandolari; la parte inferiore del fusto è legnosa. Foglie alternate, imparipennate; 7-17 foglioline ovato-ellittiche, lunghe 2-5,5 cm e larghe 1-3 cm; apice ottuso-rotondato; base rotondata; entrambe le facce ricoperte da peli ghiandolari e corti peli non ghiandolari. Stipole lanceolate. Infiorescenze costituite da grappoli ascellari. Fiori purpurei, papilionacei; calice villosa. Frutto costituito da un bacello appiattito, oblungo, a volte falcato, largo 6-9 mm, ricoperto di fitti peli brunastri spinuloso-ghiandolari. Semi 2-8. La radice è cilindrica, fibrosa, flessibile, lunga 20-22 cm e di 15 mm di diametro, con o senza sughero, quest'ultimo rossastro, scanalato, giallo chiaro all'interno (16).

## Parte utilizzata: radice e rizoma essiccati

### **Aspetto**

#### ***Glycyrrhiza glabra* L. e sue varietà**

La varietà commerciale, *G. glabra* var. *typica* Regel & Herd, conosciuta come liquirizia spagnola, consiste generalmente in radici e rizomi in pezzi pressoché cilindrici, lunghi fino a 1 m e con diametro di 5-20 mm; esternamente, il colore della corteccia varia da grigio brunastro a marrone scuro, con rughe longitudinali, e questa reca talvolta piccole gemme scure nei rizomi o piccole cicatrici circolari o trasversali di radichette nelle radici. La radice decorticata è gialla, liscia, fibrosa, finemente striata; la frattura è fibrosa nella corteccia e a schegge nel legno; internamente giallo chiara. Un anello di cambio ben definito separa la corteccia grigio giallastra dal legno giallo finemente radiato; midollo centrale presente soltanto nei rizomi (1, 2, 7).

La varietà commerciale *G. glabra* var. *glandulifera* (Wald e Kit) Regel & Herd, conosciuta come liquirizia russa, consiste principalmente di radici in pezzi cilindrici appena affusolati e talvolta fessurati longitudinalmente, lunghi 15-40 cm e di 1-5 cm di diametro. La corona allargata della radice può arrivare fino a 10 cm di diametro; esternamente, la radice non decorticata è marrone rossastra, un poco squamosa con cicatrici del fusto alla sommità; la radice decorticata è giallastra, grossolanamente striata; frattura uguale a quella della liquirizia spagnola; internamente gialla, raggiata (1).



### ***Glycyrrhiza uralensis* Fisch**

Le radici e i rizomi sono cilindrici, fibrosi, flessibili, lunghi 20-100 cm e di 0,6-3,5 cm di diametro, con o senza sughero. Esternamente marrone rossastra o marrone grigiastra, increspata longitudinalmente, solcata, lenticellata e con cicatrici sparse di radichette. Tessitura compatta, frattura lievemente fibrosa, bianco-giallastra, amilacea; cerchio del cambio ben definito, raggi midollari radiati, alcuni con fessure. Rizomi cilindrici, esternamente con cicatrici gemmifere, midollo presente al centro della frattura (6, 7, 16, 17).

### **Proprietà organolettiche**

Lieve odore caratteristico (1, 6, 7); sapore molto dolce (1, 6, 7, 13, 15, 17).

### **Esame microscopico**

Nella sezione trasversale il sughero è spesso, marrone o marrone porpureo, formato da parecchi strati di cellule appiattite poligonali con pareti sottili; corteccia del felloderma della radice piuttosto sottile, parenchima giallo e fibroso contenente prismi isolati di ossalato di calcio; floema ampio, giallo, attraversato da numerosi raggi midollari ondulati, spessi 1-8 cellule e costituiti da numerosi gruppi radiali di fibre, ognuno circondato da una guaina cristallina di cellule parenchimatice. Ogni cellula contiene solitamente un prisma di ossalato di calcio e gli strati di parenchima sono alternati con tessuto cribroso, quest'ultimo a volte obliterato, che appare formato da strutture irregolari rifrangenti; fibre del floema molto lunghe con lume molto stretto e pareti fortemente inspessite, cellulose sul lato interno del floema e leggermente lignificate nella parte esterna; xilema giallo, distintamente raggiato; raggi dello xilema composti da parenchima giallo, da gruppi di fibre simili a quelle del floema, ma maggiormente lignificate e circondate da guaine cristalline, da tracheidi e da grandi vasi con lume ampio, diametro di 80-200  $\mu\text{m}$ , pareti gialle spesse, reticolate o con numerose punteggiature ovate e bordate con aperture a forma di fessura. Altre cellule parenchimatice contengono piccoli granuli di amido arrotondati od ovali. Midollo presente soltanto nel rizoma, giallo scuro, parenchimatico. Radice con xilema primario tetraco, senza midollo, ma con 4 ampi raggi midollari primari che si dipartono ad angolo retto dal centro. Nella liquirizia decorticata il sughero, la corteccia e talvolta parte del floema sono assenti (1).

### **Droga polverizzata**

Giallo chiara nella radice decorticata o giallo brunastra o marrone porpurea nella radice non decorticata. Caratterizzata da numerosi frammenti di fibre accompagnate da guaine cristalline, con fibre di 8-25  $\mu\text{m}$  di diametro, in media 10-15  $\mu\text{m}$ ; frammenti giallo scuro di vasi, di 80-200  $\mu\text{m}$  di diametro, contenenti isolati cristalli prismatici di ossalato di calcio, liberi o entro cellule lunghe 10-35  $\mu\text{m}$  (per lo più 15-25  $\mu\text{m}$ ); numerosi granuli di amido semplici, ovali, arrotondati o fusiformi, liberi o in cellule parenchimatice, senza striatura ma occasionalmente mostranti l'ilo, di 2-20  $\mu\text{m}$  di diametro (per lo più di circa 10  $\mu\text{m}$ ); il sughero può essere presente (1, 2, 7).

## **Areale di distribuzione**

### ***Glycyrrhiza glabra***

Nativa dell'Asia centrale e sudoccidentale e della regione mediterranea (11, 12, 13). È coltivata nel bacino mediterraneo dell'Africa, in Europa meridionale e in India (1, 11, 12, 13).

### ***Glycyrrhiza uralensis***

Cina settentrionale, Mongolia e Siberia (16, 17).

## **Tests di identificazione**

Esami macroscopico, microscopico e microchimici (1-7); analisi cromatografica su strato sottile per determinare la presenza della glicirrizina (2-7).

## **Tests di purezza**

### ***Microbiologia***

Nei prodotti di Radix Glycyrrhizae, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (18-19-20). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di  $10^7$ /g; funghi - non più di  $10^5$ /g; *Escherichia coli* - non più di  $10^2$ /g. Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5$ /g o mL; funghi - non più di  $10^4$ /g o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi - non più di  $10^3$ /g o mL; *Escherichia coli* - 0/g o mL.

### ***Ceneri totali***

Non più del 7% (6, 7).

### ***Ceneri insolubili negli acidi***

Non più del 2% (1-3, 6, 7).

### ***Ceneri solfate***

Non più del 10% (2).

### ***Materiali di estrazione solubili in acqua***

Non meno del 20% (8).

### ***Materiali di estrazione solubili in alcool diluito***

Non meno del 25% (7).

### ***Residui di pesticidi***

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in Radix Glycyrrhizae non supera i 0,05 mg/kg (20). Per gli altri pesticidi, vedi le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della

qualità delle piante medicinali (18) e le linee guida dell'OMS sui residui prevedibilmente assumibili con la dieta (21).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente (18).

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (18).

### **Altri tests**

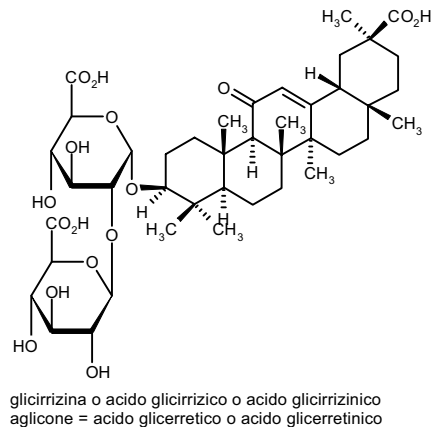
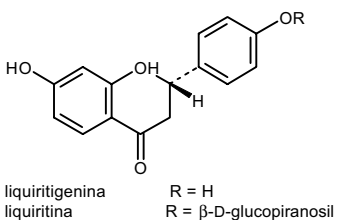
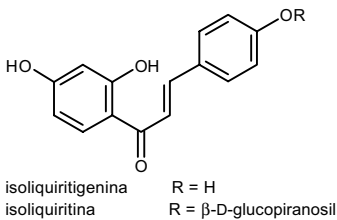
I tests per i materiali di estrazione solubili in acqua e i tests chimici e i tests per i materiali organici estranei devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

### **Saggi chimici**

Analisi per la presenza di glicirizina (acido glicirizico, acido glicirizico) (almeno il 4%) mediante metodi spettrofotometrico (1, 2), cromatografico-densitometrico su strato sottile (22, 23) o cromatografico liquido ad alta risoluzione (24-26).

### **Principali costituenti chimici**

I principali costituenti sono le saponine triterpeniche. La glicirizina (acido glicirizico, acido glicirizico) è il costituente principale (2-9%); minori componenti si trovano in proporzioni che variano con la specie e con l'origine geografica (24-27). La glicirizina si presenta come una miscela di sali di potassio e di



calcio (9). È un monodesmoside che per idrolisi rilascia due molecole costituite dall'acido D-glucuronico e dall'aglicone acido glicirritico (glicirretinico) (enoxolone) (28). La glicirrizina è generalmente considerata il principale principio attivo di *Radix Glycyrrhizae* ed è responsabile del sapore dolce, che è 50 volte maggiore di quello del saccarosio (27). I costituenti flavonoidi includono la liquiritigenina e l'isoliquiritigenina.

## **Forme farmaceutiche**

Droga, estratto secco e liquido. Conservare in contenitori ben chiusi, impermeabili alla luce e all'umidità (1, 3).

## **Usi medicinali**

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Nessuno.

### ***Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale***

Come demulgente per il trattamento delle faringiti e come espettorante per il trattamento della tosse e del catarro bronchiale. Anche per la profilassi e per la cura delle ulcere gastriche e duodenali e nella dispepsia (1, 6, 8, 27-29). Come agente antiinfiammatorio per il trattamento delle reazioni allergiche (27), nei reumatismi e nell'artrite (9), per prevenire gli effetti tossici a carico del fegato e per curare la tubercolosi e l'insufficienza adrenocorticale (9, 30).

### ***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Come lassativo, emmenagogo, contraccettivo, galattogogo, antiasmatico e antivirale (15). Per il trattamento della carie dentale, dei calcoli renali, delle malattie cardiache (15), della "consunzione", dell'epilessia, della perdita dell'appetito, dell'appendicite, delle vertigini, del tetano, della difterite, dei morsi di serpente e delle emorroidi (11, 13).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

L'azione demulgente della droga è dovuta principalmente alla glicirrizina (27). Anche le proprietà antitosse ed espettoranti della droga sono state attribuite alla glicirrizina, che accelera la secrezione del muco tracheale (27).

L'attività antiulcera di *Radix Glycyrrhizae* è stata dimostrata sia sperimentalmente che clinicamente. La somministrazione intraperitoneale, intraduodenale od orale degli estratti acquoso o alcoolico di *Radix Glycyrrhizae* hanno ridotto le secrezioni gastriche nei ratti e hanno inibito la formazione di ulcere gastriche indotte dal legamento del piloro, dall'aspirina e dall'ibuprofene (27, 31-32). La glicirrizina e il suo aglicone (acido glicirretico, enoxolone), due dei costituenti attivi di *Radix Glycyrrhizae*, possiedono entrambi attività antiflogi-

stica e aumentano la secrezione di muco da parte della mucosa gastrica (9). La liquirizia deglicirrinata (viene rimosso il 97% della glicirrizina) ha efficacemente curato le ulcere indotte dallo stress in modelli animali (31-34). Il meccanismo dell'attività antiulcera coinvolge l'accelerazione della secrezione della mucina mediante l'aumento della sintesi della glicoproteina nella mucosa gastrica e il prolungamento della vita delle cellule epiteliali e dell'attività dell'antipepsina (32).

L'attività spasmolitica di Radix Glycyrrhizae è stata dimostrata *in vivo* (cavie, conigli e cani) (35-37) e sembra dovuta ai flavonoidi liqueritigenina e isoliquiritigenina (38).

La glicirrizina riduce, per via della sua attività antiossidante, la citotossicità indotta dal tetracloruro di carbonio e dalla galattosammina nelle colture di epatociti (9, 27). La glicirrizina ha inibito il rilascio di istamina da parte dei mastociti di ratto e ha prevenuto le lesioni al fegato indotte dal tetracloruro di carbonio e la citotossicità mediata dai macrofagi (27). La somministrazione intragastrica ai topi di una frazione flavonoide isolata da Radix Glycyrrhizae ha protetto gli animali dall'epatossicità indotta dal tetracloruro di carbonio (39). La glicirrizina ha protetto il fegato apparentemente per via dei suoi effetti di stabilizzazione di membrana (27).

Le azioni antiinfiammatoria e antiallergica della droga sono state attribuite all'attività di tipo corticosteroidico della glicirrizina e dell'acido glicirretico (enoxolone). Questi composti agiscono indirettamente mediante il potenziamento dell'attività dei corticosteroidi. *In vitro*, l'acido glicirretico ha inibito la delta<sup>4</sup>β-riduttasi, un enzima che inattiva competitivamente gli ormoni steroidei, e la 11b-idrossisteroidi deidrogenasi, l'enzima che disattiva il cortisolo (27). La glicirrizina somministrata per via intraperitoneale ha eliminato la dermatite da contatto nei topi ed è risultata molto più efficace del prednisolone, ma gli stessi effetti non sono stati osservati dopo somministrazione orale (9).

*In vitro*, la droga inibisce la crescita di *Bacillus subtilis* (40), *Mycobacterium tuberculosis* (41), *Aspergillus* sp. (42), *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis* e *Candida albicans* (43).

### **Farmacologica clinica**

La somministrazione orale di Radix Glycyrrhizae a 15 pazienti affetti da ulcera peptica ha ridotto i sintomi e accelerato la guarigione nel 75% dei casi (44). L'acido glicirretico (enoxolone), il costituente attivo, ha esercitato la sua attività antiulcera inibendo la 15-idrossiprostaglandina deidrogenasi e la delta<sup>13</sup>-prostaglandina riduttasi (45). L'inibizione di questi due enzimi ha stimolato l'aumento della concentrazione delle prostaglandine E e F<sub>2a</sub> nello stomaco, che ha provocato la guarigione delle ulcere peptiche mediante un effetto citoprotettivo esercitato sulla mucosa gastrica (45). Il carbenoxolone, un derivato dell'acido glicirretico, è stato usato clinicamente per anni nella cura delle ulcere gastriche e duodenali (46)

La somministrazione orale di liquirizia deglicirrinata (380 mg, 3 volte al giorno) a 169 pazienti affetti da ulcere duodenali croniche è risultata efficace

come i trattamenti con un antiacido o con la cimetidina (47). Questi risultati indicano che, in aggiunta all'acido glicirretico, altri costituenti contribuiscono all'attività antiulcera di Radix Glycyrrhizae.

I rapporti sull'impiegabilità degli estratti di liquerizia nell'omeostasi dei fluidi corporei nei pazienti affetti da morbo di Addison sono contraddittori. Uno studio ha evidenziato effetti non positivi (48), mentre in altri tre studi sono stati osservati aumenti del peso corporeo e della ritenzione di sodio (49-51).

## **Controindicazioni**

Radix Glycyrrhizae è controindicata nei pazienti con ipertensione, disfunzioni colestatiche o cirrosi epatica, ipopotassiemia o insufficienza renale cronica e durante la gravidanza (9, 29).

## **Avvertenze**

L'uso di dosi elevate (> 50 g/die) della droga per periodi prolungati (> 6 settimane) può accrescere l'accumolo di acqua, causando rigonfiamento alle mani e ai piedi. L'escrezione del sodio viene ridotta ed aumenta l'escrezione del potassio. La pressione sanguigna può aumentare.

## **Precauzioni**

### **Generali**

Radix Glycyrrhizae non deve essere assunta mentre è in corso un trattamento con corticosteroidi. Se la faringite purulenta o la tosse persistono per più di 3 giorni, il paziente deve consultare il medico.

### **Interazioni**

Poiché incrementa la perdita di potassio, Radix Glycyrrhizae non deve essere somministrata per periodi prolungati insieme a diuretici tiazidici e a diuretici dell'ansa o glicosidi cardioattivi (29). L'efficacia dei farmaci antiipertensivi può risultare ridotta a causa della diminuzione dell'escrezione di acqua e di sodio. Radix Glycyrrhizae non deve essere somministrata assieme a spironolattone o amiloride (52).

### **Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità**

Radix Glycyrrhizae non è mutagena *in vitro* (53-55).

### **Gravidanza: effetti teratogeni**

La droga non è teratogena nei modelli animali (56).

### **Gravidanza: effetti non teratogeni**

Non è disponibile alcuna informazione sulla sicurezza delle preparazioni di Radix Glycyrrhizae durante la gravidanza. Di conseguenza, la droga non deve essere usata in gravidanza.

### **Allattamento**

L'escrezione dei principi attivi della droga nel latte e i loro effetti sui lattanti non sono stati studiati; di conseguenza, non deve essere somministrata alle donne che allattano, salvo diversa prescrizione medica.

### **Uso pediatrico**

Nessuna informazione è disponibile sulla sicurezza e sull'efficacia della droga nei bambini.

### **Altre precauzioni**

Non sono disponibili informazioni concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio.

### **Reazioni indesiderate**

Non risultano descritte reazioni indesiderate associabili con l'uso della droga ai dosaggi e per la durata dei trattamenti raccomandati.

L'uso prolungato (> 6 settimane) di dosi eccessive (> 50 g/die) della droga può provocare pseudoaldosteronismo, che comporta deplezione del potassio, ritenzione del sodio, edema, ipertensione e aumento di peso (9, 57, 58). In alcuni rari casi, possono verificarsi mioglobinuria e miopatia (59).

### **Posologia**

Salvo diversa prescrizione, la dose media giornaliera della droga è di 5-15 g, che corrispondono a 200-800 mg di glicirrizina. Le dosi delle altre preparazioni devono essere calcolate in conformità (29). *Radix Glycyrrhizae* non deve essere utilizzata per più di 4-6 settimane senza indicazione del medico.

### **Bibliografia**

1. *African pharmacopoeia Vol. 1*, 1<sup>st</sup> ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific Technical & Research Commission, 1985:131-134.
2. *European pharmacopoeia*, 2<sup>nd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1995.
3. *British pharmacopoeia*, London, Her Majesty's Stationary Office, 1988.
4. *Deutsches Arzneibuch 1996*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
5. *Pharmacopoeia helvetica VII*. Berne, Département fédéral de l'intérieur, 1994.
6. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed.). Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 1992.
7. *The pharmacopoeia in Japan XII*. Tokyo, The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1991.
8. *Farmakope Indonesia*, 4<sup>th</sup> ed. Jakarta, Departement Kesehatan, Republik Indonesia, 1995.
9. Bradley PR, ed. *British herbal compendium, Vol. 1* Bornemouth, British Herbal Medicine Association, 1992:145-148.
10. Kapoor LD. *Handbook of Ayurvedic medicinal plants*. Boca Raton , FL, CRC Press, 1990:194-195.
11. *The Indian pharmaceutical codex. Vol. 1 Indigenous drugs*. New Delhi, Council of Scientific & Industrial Research, 1953:112-113.

12. Ghazanfar SA. *Handbook of Arabian medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994:110-111.
13. Chin WY, Keng H. *An illustrated dictionary of Chinese medicinal herbs*. Singapore, CRCS Publications, 1992.
14. Hsu HY. *Oriental materia medica, a concise guide*. Long Beach, CA, Oriental Healing Arts Institute, 1988:532-535.
15. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, August 21, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
16. *Medicinal plants in China*. Manila, World Health Organization, 1989 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 2).
17. Keys JD. *Chinese herbs, their botany, chemistry and pharmacodynamics*. Rutland, VT, CE Tuttle, 1976:120-121.
18. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
19. *Deutsched Arzneibuch 1996 Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
20. *European pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
21. *Guidelines for predicting dietary intake pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, , World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
22. Takino Y et al. Quantitative determination of glycyrrhizic acid in liquorice roots by TLC-densitometry studies on the evaluation of crude drugs. VI. *Planta medica*, 1979, 36:74-78.
23. Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastré R. Quantitative determination of biologically active constituents in medicinal plant crude extracts by thin-layer chromatography densitometry. *Journal of chromatography*, 1983, 281:263-271.
24. Sticher O, Soldati F. Glycyrrhizinsäure-Bestimmung in Radix Liquiritiae mit Hochleistungs-flüssingkeitschromatographie (HPLC). *Pharmaceutica acta Helvetica*, 1978, 53:46-52.
25. Sagara K. Determination of glycyrrhizin in pharmaceutical preparations by ion-pair high-performance liquid chromatography. *Shoyakugaku zasshi*, 1986, 40:77-83.
26. Okada K et al. High-speed liquid chromatographic analysis of constituents in licorice root. I. Determination of glycyrrhizin. *Yakugaku zasshi*, 1981, 101:822-828.
27. Hikino H. Recent research on Oriental medicinal plants. In: Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR, eds. *Economic and medicinal plant research*. Vol. 1. London, Academic Press, 1985:53-85.
28. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995:549-554.
29. German Commission E Monograph, Liquiritiae radix. *Bundesanzeiger*, 1995, 90:15 May.
30. Shambelan M. Licorice ingestion and blood pressure regulating hormones. *Steroids*, 1994, 59:127-130.
31. Dehpour AR et al. The protective effect of liquorice components and their derivatives against gastric ulcer induced by aspirin in rats. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1994, 46:148-149.
32. Dehpour AR et al. Antilucer activities of liquorice and its derivatives in experimental gastric lesion induced by ibuprofen in rats. *International journal of pharmaceutics*, 1995, 119:133-138.
33. Morgan RJ et al. The protective effect of deglycyrrhized liquorice against aspirin and aspirin plus bile acid-induced gastric mucosal damage, and its influ-



- ence on aspirin absorption in rats. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1983, 35:605-607.
34. Russel RI, Morgan RJ, Nelson LM. Studies on the protective effect of deglycyrrhized liquorice against aspirin (ASA) and ASA plus bile acid-induced gastric mucosal damage, and ASA absorption in rats. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1984, 19(Suppl.):97-100.
  35. Takagi K, Harada M. Pharmacological studies on herb Peony root. III. Effects of Peoniflorin on circulatory and respiration system and isolated organs. *Yakugaku zasshi*, 1969, 89:893-896.
  36. Wrocinski T. Determination of the activity spasmolytic drugs with reference to the papaverine standard. *Biuletyn Instytutu Roslin Leczniczych*, 1960, 6:236.
  37. Shihata M, Elghamry MI. Experimental studies in the effect to *Glycyrrhiza glabra*. *Planta medica*, 1963, 11:37.
  38. Chandler RF. Licorice, more than just a flavour. *Canadian pharmaceutical journal*, 1985, 118:420-424.
  39. Wang GS, Han ZW. The protective action of *Glycyrrhiza* flavonoids against tetrachloride hepatotoxicity in mice. *Yao hsueh hsueh pao*, 1993, 28:572-576.
  40. Sabahi T et al. Screening of plants from the southeast of Iran for antimicrobial activity. *International journal of crude drug research*, 1987, 25:72-76.
  41. Grange JM, Davey RW. Detection of antituberculous activity in plant extracts. *Journal of applied bacteriology*, 1990, 68:587-591.
  42. Toanun C, Sommart T, Rakvidhyasastra V. Effect of some medicinal plants and spices on growth of *Aspergillus*. *Proceedings of the 11<sup>th</sup> Conference of Science and Technology*. Bangkok, Kasetsart University, 1985:364-365.
  43. Mitscher LA et al. Antimicrobial agents from higher plants. Antimicrobial isoflavonoids and related substances from *Glycyrrhiza glabra*. L. var. *typica*. *Journal of natural products*, 1980, 43:259-269.
  44. Chaturvedi GN. Some clinical and experimental studies on whole root of *Glycyrrhiza glabra* L. (Yashtimadhu) in peptic ulcer. *Indian medical gazette*, 1979, 113:200-205.
  45. Baker ME, Fanestil DD. Liquorice as a regulator of steroid and prostaglandin metabolism. *Lancet*, 1991, 337:428-429.
  46. Rask-Madsen J et al. Effect of carbenoxolone on gastric prostaglandin E<sub>2</sub> levels in patients with peptic ulcer disease following vagal and pentagastrin stimulation. *European journal of clinical investigation*, 1983, 13:875-884.
  47. Kassir ZA. Endoscopic controlled trial of four drug regimens in the treatment of chronic duodenal ulceration. *Irish medical journal*, 1985, 78:153-156.
  48. Molhuysen JA et al. A liquorice extract with deoxycortone-like action. *Lancet*, 1950, ii:381-386.
  49. Groen J et al. Extract of licorice for the treatment of Addison's disease. *New England journal of medicine*, 1951, 244:471-475.
  50. Card WI et al. Effects of liquorice and its derivatives on salt and water metabolism. *Lancet*, 1953, i:663-667.
  51. Groen J et al. Effect of glycyrrhizic acid on the electrolyte metabolism in Addison's disease. *Journal of clinical investigation*, 1952, 9:42-45.
  52. Doll R. Treatment of gastric ulcer with carbenoxolone: antagonistic effect of spironolactone. *Gut*, 1968, 9:42-45.
  53. Sakai Y et al. Effects of medicinal plant extracts from Chinese herbal medicines on the mutagenic activity of benzo[a]pyrene. *Mutation research*, 1988, 206:327-334.

54. Lee HK et al. Effect of bacterial growth-inhibiting ingredients on the Ames mutagenicity of medicinal herbs. *Mutation research*, 1987, 192:99-104.
55. Yamamoto H, Mizutani T, Nomura H. Studies on the mutagenicity of crude drug extracts. I. *Yakugaku zasshi*, 1982, 102:596-601.
56. Leslie GB, Salmon G. Repeated dose toxicity studies and reproductive studies on nine Bio-Strath herbal remedies. *Swiss medicine*, 1979, 1:1-3.
57. Epstein MT et al. Effects of eating liquorice on the renin-angiotensin aldosterone axis in normal subjects. *British medical journal*, 1977, 1:488-490.
58. Stewart PM et al. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11- $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet*, 1987, ii:821-824.
59. Caradonna P et al. Acute myopathy associated with chronic licorice ingestion: Reversible loss of myoadenylate deaminase activity. *Ultrastructural pathology*, 1992, 16:529-535.

---

# Radix Paeoniae

## Definizione

Radix Paeoniae è la radice essiccata di *Paeonia lactiflora* Pallas (Paeonaceae) (1, 2).<sup>1</sup>

## Sinonimi

*Paeonia albiflora* Pallas., *P. edulis* Salisb., *P. officinalis* Thunb. (5, 6).

## Alcuni nomi comuni

Báisháo, bo-báisháo, chuan-báisháo, hang-báisháo, mu-shaoyao, mudan, paeoniae alba, peony, pai shao yao, pe-shou, peony, peony root, Pfingstrose, sha-kuyaku, shaoyao, syakuyaku, white peony, white-flowered peony (2, 4, 6-8).

## Descrizione

*Paeonia lactiflora* Pallas è una pianta erbacea perenne, alta 50-80 cm, con una radice robusta e ramificata. Le foglie sono alternate e biternato-composte, con i segmenti venati di rosso e oblungo-ellittici. Le foglioline sono strettamente ovate o ellittiche, lunghe 8-12 cm e larghe 2-4 cm. I piccioli sono lunghi 6-10 cm. Fiori grandi (5-10 cm di diametro), solitari, rossi, bianchi o purpurei. Sepali 4, erbacei, persistenti. Petali 5-10, più larghi dei sepalì. Stami numerosi e antere gialle; carpelli 3-5 con numerosi ovuli. Frutto formato da 3-5 follicoli coriacei con pochi semi. Semi grandi, subglobosi; tegumento spesso (4, 6).

## Parte utilizzata: radice essiccata

### Aspetto

Radix Paeoniae è cilindrica, dritta o lievemente ricurva, con due terminazioni troncate, lunga 5-20 cm con diametro di 1-2.5 cm; esternamente di colore da marrone grigiastro chiaro a marrone rossastro, lucida o con rugosità longitudinali, cicatrici di radichette e resti occasionali di sughero marrone, lateralmente con lenticelle allungate; tessitura compatta, fragile, frattura relativamente uniforme, internamente biancastra o rosso-brunastro chiaro. Cerchio del cambio ben definito e raggi midollari radiali (1, 2).

---

<sup>1</sup> *Paeonie veitchii* è descritta nella monografia "Radix Paeoniae Rubra" della Farmacopea Cinese (2). Nella medicina tradizionale viene usata anche Moutan Cortex, la scorza della radice di *Paeonia moutan* Sims. (= *P. suffruticosa* Andr.) (3-5), che è citata come "Moutan Bark" nella Farmacopea Giapponese (1).

### **Proprietà organolettiche**

Lieve odore; sapore inizialmente lievemente dolce, seguito da un gusto aspro o astringente e amaro (1, 2).

### **Esame microscopico**

Nessuna informazione disponibile in letteratura; devono essere stabilite in accordo con le norme nazionali.

### **Droga polverizzata**

Polvere marrone tendente al grigiastro chiaro; masse di granuli di amido gelatinizzato abbastanza abbondanti, di 5-25  $\mu\text{m}$  di diametro; grappoli di ossalato di calcio di 11-35  $\mu\text{m}$  di diametro, racchiusi singolarmente o in file nelle cellule parenchimatice; vasi bordati, punteggiati o reticolati di 20-65  $\mu\text{m}$  di diametro, con pareti inspessite e leggermente lignificate (1, 2).

### **Areale di distribuzione**

Cina, India e Giappone (6).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico, microscopico e microchimico; analisi cromatografica su strato sottile per la presenza del glicoside monoterpenco peoniflorina (1, 2).

### **Tests di purezza**

#### **Microbiologia**

Nei prodotti di *Radix Paeoniae*, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (9-11). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di  $10^7/\text{g}$ ; funghi - non più di  $10^5/\text{g}$ ; *Escherichia coli* - non più di  $10^2/\text{g}$ . Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^3/\text{g}$  o mL; funghi - non più di  $10^4/\text{g}$  o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi - non più di  $10^3/\text{g}$  o mL; *Escherichia coli* - 0/g o mL.

#### **Ceneri totali**

Non più del 6,5% (1, 2).

#### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più dello 0,5% (1).

#### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in *Radix Paeoniae* non è superiore a 0,05 mg/kg (11). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della quali-

tà delle piante medicinali (9) e le linee guida dell'OMS sui residui prevedibilmente assumibili con la dieta (12).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito i 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente (9).

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (9).

### **Altri tests**

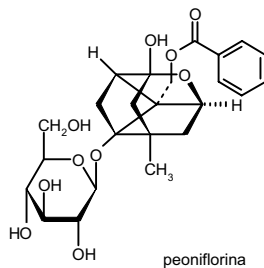
I tests per i materiali di estrazione solubili in alcool, i tests chimici, i tests per le sostanze organiche estranee, per l'umidità e per i materiali di estrazione solubili in acqua devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

### **Saggi chimici**

Non meno del 2% di peoniflorina (1, 2), determinata mediante una combinazione di metodi cromatografico su strato sottile-spettrofotometrico (2) o mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione (1).

### **Principali costituenti chimici**

La peoniflorina, un glicoside monoterpeneo che è il maggiore principio attivo della doga (5, 13), è presente in quantità variabili tra lo 0,05 e il 6,01% (14, 15).



### **Forme farmaceutiche**

Droga, polvere e decotti. Conservare in ambiente ventilato e asciutto, al riparo dalla luce (2).

## Usi medicinali

### **Usi avvalorati da dati clinici**

Nessuno.

### **Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale**

Come farmaco analgesico, antinfiammatorio e spasmolitico per il trattamento dell'amenorrea, della dismenorrea e del dolore toracico e all'addome (2). Radix Paeoniae è usata anche nella cura della demenza, del mal di testa, delle vertigini, degli spasmi muscolari del polpaccio (2, 4, 5), delle malattie del fegato e delle allergie e come anticoagulante (8, 13).

### **Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici**

Trattamento dell'eczema atopico, dei foruncoli e delle piaghe (5); per ridurre la febbre, indurre sterilità e trattare le ustioni (8).

## Farmacologia

### **Farmacologia sperimentale**

Gli effetti farmacologici principali di Radix Paeoniae sono quelli spasmolitico, antiinfiammatorio e analgesico. Un decotto della droga ha esercitato un effetto spasmolitico sull'ileo e sull'utero quando somministrato per via orale a topi, conigli e cavie (13). Un effetto simile è stato osservato sull'utero di topo con un estratto metanolico (16), ma un estratto etanolico ha invece esercitato sull'utero di coniglio un'azione stimolante (17). Estratti di Radix Paeoniae sperimentati *in vitro* hanno rilassato la muscolatura liscia sia dallo stomaco che dall'utero di ratto (13).

La somministrazione intragastrica degli estratti con acqua calda di Radix Paeoniae ha inibito nei ratti l'infiammazione nel test dell'artrite indotta da adiuvante (18) e nel test dell'edema indotto dalla carragenina nella zampa del ratto (19). Il principale costituente della droga, il glicoside monoterpenco peoniflorina, produce *in vivo* un effetto sedativo, analgesico, antipiretico, antiinfiammatorio e vasodilatatorio. L'ipnosi indotta da esobarbital è stata potenziata e le contrazioni indotte da acido acetico sono state inibite a seguito della somministrazione intragastrica di peoniflorina nel topo (20, 21).

La somministrazione intragastrica di estratti con acqua calda ed etanolici di Radix Paeoniae nei ratti ha inibito l'aggregazione piastrinica indotta da ADP, dall'acido arachidonico e dal collagene, come pure la coagulazione intravascolare (disseminata) indotta da endotossina (22, 24). Effetti simili sono stati osservati nei conigli e nei topi dopo somministrazione intraperitoneale della droga (25). Quando sono stati saggiati con il metodo standard della piastra di fibrina, gli estratti della droga con acqua calda o etanolici hanno esercitato *in vitro* un'attività antifibrinolitica (26). La peoniflorina ha dimostrato di esercitare un'azione anticoagulante sia *in vitro* (24) che *in vivo* (topo) (27).

La somministrazione per via intragastrica degli estratti di *Radix Paeoniae* ha protetto il fegato dall'epatotossicità indotta dal tetracloruro di carbonio nei topi e nei ratti (28).

La somministrazione orale di estratti acquosi di *Radix Paeoniae* o del suo principale costituente, peoniflorina, ha attenuato il peggioramento della performance nel test del labirinto radiale provocato nei ratti dalla scopolamina (29, 30). La peoniflorina ha prevenuto la diminuzione della concentrazione di acetilcolina nello striato indotta dalla scopolamina, ma non quella nell'ippocampo o nella corteccia (30). La somministrazione per via orale di peoniflorina ha compromesso nei ratti anziani la capacità di apprendimento nel test operante di discriminazione. I risultati di questo studio inducono a ritenere che ulteriori ricerche, rivolte ad esplorare il potenziale terapeutico della peoniflorina nelle malattie caratterizzate dalla diminuzione delle capacità cognitive, come nella demenza senile, possano fornire risultati promettenti (31).

## **Controindicazioni**

Esistono segnalazioni che indicano, sulla base dell'uso tradizionale, che *Radix Paeoniae* può indurre l'aborto; di conseguenza, l'utilizzo di *Radix Paeoniae* è controindicato durante la gravidanza (32).

## **Avvertenze**

Nessuna informazione disponibile.

## **Precauzioni**

### ***Interazioni***

*Radix Paeoniae* non deve essere somministrata assieme a *Fritillaria verticillata*, *Cuscuta japonica* e *Rheum officinale* (7).

### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

Gli estratti di *Radix Paeoniae* con acqua calda e metanolici non sono mutageni *in vitro* (33, 34).

### ***Gravidanza: effetti non teratogeni***

V. "Controindicazioni".

## **Allattamento**

Non sono disponibili informazioni concernenti gli effetti dell'escrezione della droga e dei suoi derivati nel latte e nei neonati; di conseguenza, l'uso della droga durante l'allattamento non è consigliato.

## **Uso pediatrico**

Nessuna informazione disponibile; di conseguenza, l'uso di *Radix Paeoniae* nei bambini non è consigliato.

### **Altre precauzioni**

Non sono disponibili informazioni di carattere generale o di carattere più specifico concernenti le interazioni con farmaci e con tests di laboratorio e gli effetti teratogeni durante la gravidanza.

### **Reazioni indesiderate**

Nessuna informazione disponibile.

### **Posologia**

Dose massima giornaliera della droga standardizzata in peoniflorina, 6-15 g (2).

### **Bibliografia**

1. *The pharmacopoeia of Japan XII*. Tokyo. The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1996.
2. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed.). Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 1992.
3. Hsu HY. *Oriental materia medica, a concise guide*. Long Beach, CA, Oriental Healing Arts Institute, 1986:144-145.
4. National stitute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, ed. *Color atlas of Chinese traditional drugs, Vol. 1*. Beijing, Science Press, 1987:88-91; 131-133.
5. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995:400-404.
6. *Medicinal plants in China*. Manila, World Health Organization, 1989 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series No. 2).
7. Keys JD. *Chinese herbs, their botany, chemistry and pharmacodynamics*. Rutland, VT, CE Tuttle, 1976.
8. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, August 8, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of chemical Abstracts Services).
9. *Quality control methods of medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
10. *Deutsches, Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apoteker Verlag, 1996.
11. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
12. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
13. Hikino H. Oriental medicinal plants. In: Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR, eds. *Economic and medicinal plant research Vol. 1*. London, Academic Press, 1985.
14. He LY. Assay of paeoniflorin. *Yao hsueh t'ung pao*, 1983, 18:230-231.
15. Yamashita Y et al. Studies on the good varieties of Paeoniae Radix. I. Yield of root, paeoniflorin and tannin contents in Paeoniae Radix. *Shoyakugaku zasshi*, 1993, 47:434-439.
16. Lee EB. The screening of biologically active plants in Korea using isolated organ preparation. IV. Anticholinergic and oxytocic actions in rat's ileum and uterus. *Korean journal of pharmacognosy*, 1982, 13:99-101.
17. Harada M, Suzuki M, Ozaki Y. Effect of Japanese *Angelica* root and *Paeonia* root on uterine contraction in rabbit *in situ*. *Journal of pharmacobiological dynamics*, 1984, 7:304-311.



18. Cho S, Takahashi M, Toita S, Cyong JC. Suppression of adjuvant arthritis on rat by Oriental herbs, *Shoyakugaku zasshi*, 1982, 36:78-81.
19. Arichi S et al. Studies on Moutan Cortex. III. On Anti-inflammatory activities. Part I. *Shoyakugaku zasshi*, 1979, 33:178-184.
20. Takagi K, Harada M. Pharmacological studies on herb Peony root. I. Central effects of paeoniflorin and combined effects with licorice component FM 100. *Yakugaku zasshi*, 1969, 89:879.
21. Sugishita E, Amagaya S, Ogihara Y. Studies on the combination of Glycyrrhizae Radix in Shakuyakukanzon-to. *Journal of pharmacobiological dynamics*, 1984, 7:427-435.
22. Kim JH et al. Effects of some combined crude drug preparations against platelet aggregations. *Korean journal of pharmacognosy*, 1990, 21: 126-129.
23. Kubo M, Matsuda H, Matsuda R. Studies on Moutan Cortex VIII. Inhibitory effects on the intravascular coagulation (Part II). *Shoyakugaku zasshi*, 1984, 38:307-312.
24. Kubo M et al. Studies on Moutan Cortex VI. Inhibitory effects on the intravascular coagulation (Part I). *Shoyakugaku zasshi*, 1982, 36:70-77.
25. Wang HF et al. Radiation-protective and platelet aggregation inhibitory effects of five traditional Chinese drugs and acetylsalicylic acid following high-dose gamma-irradiation. *Journal of ethnopharmacology*, 1991, 34:215-219.
26. Kawashiri N et al. Effects of traditional crude drugs on fibrinolysis by plasmin: antiplasmin principles in eupolyphaga. *Clinical and pharmaceutical bulletin*, 1986, 34:2512-2517.
27. Ishida H et al. Studies on active substances in herbs used for Oketsu (Stagnant Blood) in Chinese medicine. VI. On the anticoagulative principle in Paeoniae Radix. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1987, 35:849-852.
28. Yun HS, Chang IM. Liver protective activities of Korean medicinal plants. *Korean journal of pharmacognosy*, 1980, 11:149-152.
29. Ohta H et al. Peony and its major constituent, paeoniflorin, improve radial maze performance impaired by scopolamine in rats. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 1993, 45:719-723.
30. Ohta H et al. Involvement of  $\alpha$ 1-but not  $\alpha$ 2-adrenergic systems in the antagonizing effect of paeoniflorin on scopolamine-induced deficit in radial maze performance in rats. *Japan journal of pharmacology*, 1993, 62:199-202.
31. Ohta H et al. Paeoniflorin attenuates learning impairment of aged rats in operant brightness discrimination task. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 1994, 49:213-217.
32. Woo WS et al. A review of research on plants for fertility regulation in Korea. *Korean journal of pharmacognosy*, 1981, 12:153-170.
33. Chang IM et al. Assay of potential mutagenicity and antimutagenicity of Chinese herbal drugs by using SOS Chromotest (*E. coli* PQ37) and SOS UMU test (*S. typhimurium* TA 1535/PSK 1002). *Proceedings of the first Korea-Japan Toxicology Symposium Safety Assessment of Chemicals in Vitro*, 1989:133-145.
34. Morimoto I et al. Mutagenicity screening of crude drugs with *Bacillus subtilis* rec-assay and *Salmonella*/microsome reversion assay. *Mutation research*, 1982, 97:81-102.

---

# Semen Plantaginis

## Definizione

Semen Plantaginis è il seme maturo essiccato di *Plantago afra* L., *P. indica* L., *P. ovata* Forsk. o *P. asiatica* L. (Plantaginaceae) (1-4).

## Sinonimi

### ***Plantago afra* L.**

*P. psyllium* L. (2).

### ***Plantago asiatica***

Nessuno.

### ***Plantago indica* L.**

*P. arenaria* Waldstein et Kitaibel, *P. ramosa* Asch. (1, 2, 5).

### ***Plantago ovata* Forsk.**

*P. ispaghula* Roxb. (4).

## Alcuni nomi comuni

Psyllium seed, plantain seed, flea seed, Flohsamen, semences de psyllium (6).

### ***P. afra* L.**

Flohsamen, Spanish psyllium (6).

### ***P. asiatica* L.**

Shazen-shi, Che-qian-zi.

### ***P. indica* L.**

Flashsamen, fleavort plantago, French psyllium, Spanish psyllium seed, whorled plantago (6).

### ***P. ovata* Forsk.**

Ashwagolam, aspaghol, aspagol, bazarqutuna, blond psyllium, ch'-ch'ientzu, ghoda, grappicol, Indian plantago, Indische Psylli-samen, isabgol, isabgul, isabgul gola, ispaghula, isphagol, vithai, issufgul, jiru, obeko, psyllium, plantain, spogel seeds (1, 6-9).

## **Descrizione**

### ***Plantago afra L.***

Pianta erbacea annuale, eretta, caulescente, peloso-ghiandolare, con fusto eretto ramificato (altezza di 0,2-0,4 m); quest'ultimo possiede verticilli di foglie appiattite da lineari a lineare-lanceolate; dalle ascelle delle foglie superiori si sviluppano i peduncoli fiorali, lunghi come le foglie stesse. Questi peduncoli terminano con spighe ovato-ellittiche lunghe fino a 12 mm. Brattee superiori ovato-lanceolate, lunghe fino a 4 mm, quasi uguali alle inferiori, ma con un numero minore di cloroplasti nella venatura centrale della porzione prossimale. I fiori sono tetrameri, con un calice formato da 4 sepali uguali, persistenti e lanceolati, ognuno con una nervatura verde e una lamina ialina; corolla ipocrateriforme composta da 4 petali gamopetali ialini inseriti sotto l'ovario; tubo corollino che avvolge l'ovario e una porzione dello stilo filiforme e peloso; lembo della corolla con 4 lobi acuminati e lanceolati. Il frutto è membranaceo, biloculare e con due semi (6).

### ***Plantago asiatica L.***

Foglie solitamente raggrinzite e contratte, spiga di colore variante fra il verde grigiastro e il giallo-verde scuro; quando viene bagnata e distesa, la lamina fogliare si presenta ovata o ovato-orbicolare, lunga 4-15 cm e larga 3-8 cm; apice acuto e base bruscamente ristretta; margine lievemente ondulato, con nervature parallele ben definite; glabra o quasi glabra; il picciolo è alquanto più lungo della lamina e la sua base è lievemente espansa con la guaina fogliare a pareti sottili; lo scapo è lungo 10-15 cm, il terzo o la metà superiore del quale è occupata da una densa spiga; la parte inferiore dell'infiorescenza mostra spesso delle pissidi; le radici sono di solito assenti, ma quando presenti sono strettamente raggruppate (6).

### ***Plantago indica L.***

Pianta erbacea annuale caulescente che raggiunge un'altezza di 0,3-0,5 m, con fusto eretto o diffuso, peloso, frequentemente ramificato, che porta verticilli di foglie da lineari a filiformi; dalle ascelle delle foglie superiori si dipartono i peduncoli fiorali, che sono più lunghi delle foglie stesse e più o meno umbellati. Le brattee inferiori sono trasversalmente obovate in basso e lanceolate in alto, con una nervatura centrale erbacea, margine ialino e peli ghiandolari; le brattee superiori sono largamente ovate con l'apice ottuso e anch'esse hanno nervature centrali erbacee e margini ialini. Il calice è persistente, peloso, formato da 2 ampi segmenti spatolati anteriori e 2 segmenti lanceolati lateroposteriori più piccoli. La corolla è ipocrateriforme e composta da 4 petali; lembi oblonghi con apice da acuto a mucronato; tubo che ricopre la pisside e parte dello stilo. La pisside è membranacea, biloculare, con 2 semi e si apre circa a metà o appena sotto (6).

### ***Plantago ovata* Forsk.**

Pianta erbacea annuale, acaule, il cui fusto è molto ramificato e porta foglie lineari o lanceolate, dentate e pubescenti. I fiori sono bianchi e riuniti in spighe cilindriche. I sepali sono caratterizzati da un'evidente nervatura centrale che si sviluppa dalla base all'apice; i lobi corollini sono ovali con l'apice mucronato. I semi sono ovali e distintamente carenati, di 2-3 mm e di colore grigio-rosa chiaro con una linea marrone che decorre sulla faccia convessa (6, 7).

### **Parte utilizzata: semi**

#### **Aspetto**

#### ***Plantago afra* L.**

Seme semianatropo, setoloso al tatto; da ovato ad ovato-elongato, con una estremità più larga dell'altra; concavo-convesso; di colore da marrone chiaro a marrone medio, marrone scuro lungo il margine, molto lucido. Lungo 1,3-2,7 mm, raramente fino a 3 mm, e largo 0,6-1,1 mm; la superficie dorsale convessa, quasi trasparente, mostra un'area longitudinale marrone, che si estende per quasi tutta la lunghezza del seme e che è dovuta all'embrione situato al di sotto del tegumento, e un solco trasversale, più vicino all'estremità più larga e subito sopra il punto d'unione dell'ipocotile con i cotiledoni; la superficie ventrale concava presenta una profonda scavatura, al centro della cui base si trova un ilo ovale bianco-giallastro (1, 6).

#### ***Plantago asiatica* L.**

Seme ellissoidale e appiattito, lungo 2-2,25 mm, largo 0,7-1 mm e spesso 0,3-0,5 mm; esternamente di colore da marrone a bruno-giallo, lucido. Sotto la lente d'ingrandimento, la superficie del seme appare quasi liscia; la superficie dorsale si protende come un arco mentre la parte ventrale è leggermente dentata; il micropilo e il rafe non sono visibili. Cento semi pesano circa 0,05 g (3).

#### ***Plantago indica* L.**

Seme da ovato-oblungo a ellittico; colore da marrone scuro a marrone rossastro, spesso opaco, rugoso e reticolato, lungo 1,6-3,0 mm e largo 1,0-1,5 mm; concavo-convesso, la superficie dorsale presenta un'area longitudinale marrone chiaro, che si estende lungo il centro e sotto il tegumento e ha un solco mediano trasversale oppure un incavo o una fessura; la superficie ventrale è profondamente concava, la cui estremità è alquanto appiattita e frequentemente forma un angolo acuto dentellato con la base della cavità stessa, la quale mostra un ilo di colore marrone pallido che talvolta può essere biancastro (1, 6).

#### ***Plantago ovata* Forsk.**

Seme a forma di barca con profilo ovato, di colore da grigio rosato a marrone lungo il margine e con una superficie reticolata e opaca, lungo 2-2,3 mm, largo 1-1,5 mm e spesso 1 mm, di solito con una macchia centrale ovale marrone rossastra che si estende per circa un terzo della lunghezza del seme. La superficie

dorsale convessa presenta un'area longitudinale marrone, che rivela la posizione dell'embrione al di sotto del tegumento, e un solco trasversale più vicino all'estremità più larga, appena sopra al punto in cui si riuniscono l'ipocotile e i cotiledoni. La superficie ventrale mostra una fessura marrone scuro che non si estende fino alle estremità del seme, nel centro della quale si trova un ilo bianco-giallastro ovale, dal quale si diparte, in direzione dell'estremità calaziale, un rafe marrone scuro in leggero rilievo. Il seme è albuminoso con endosperma oleoso; l'embrione è diritto, formato da due ampi cotiledoni piano-convessi e da una piccola radichetta posizionata nell'estremità più stretta e diretta verso il micropilo. Il seme è mucillaginoso e, quando inzuppato d'acqua, il suo tegumento si rigonfia e il seme appare avvolto da una mucillagine incolore. Il peso di 100 semi è di circa 0,1 g. Un taglio longitudinale, effettuato perpendicolarmente alla superficie ventrale e passante attraverso l'ilo, mostra una sottile testa marrone scuro, entro la quale si trova uno sottile endosperma che circonda un ampio cotiledone ovale-lanceolato e un'ampia radichetta piramidale rivolta verso il micropilo (1, 4, 6).

### **Proprietà organolettiche**

Privo di odore e con sapore mucillaginoso.

### **Esame microscopico**

#### ***Plantago afra* L.**

Le sezioni trasversali in corrispondenza della regione centrale rivelano un profilo reniforme e presentano all'esame microscopico un tegumento, un endosperma e un embrione. Il tegumento, in preparato di glicerina, mostra un'epidermide esterna formata da cellule mucillaginose con pareti più o meno obliterate; le pareti radiali e interne si rigonfiano e si disintegrano per formare una mucillagine chiara quando il preparato viene addizionato di acqua; è visibile anche uno strato pigmentato con un contenuto amorfo di colore marrone. L'endosperma è composto da cellule di forma irregolare, con pareti inspessite contenenti cellulosa di riserva. Lo strato esterno di questa regione è formato da cellule a palizzata alte 15-40  $\mu\text{m}$ . Nelle cellule dell'endosperma si trovano granuli di aleurone e gocce di olio fisso (5).

#### ***Plantago asiatica* L.**

La sezione trasversale del seme mostra un tegumento costituito da tre strati di epidermici composto da cellule contenenti mucillagine, da uno strato vegetativo e da uno strato pigmentato di cellule pressoché isodiametriche; all'interno l'endosperma è più spesso del tegumento e racchiude 2 cotiledoni (6).

#### ***Plantago indica* L.**

La sezione trasversale del seme mostra una struttura simile a quella descritta sopra per *P. afra*, ma le cellule a palizzata dell'endosperma arrivano fino a un'altezza di 52  $\mu\text{m}$  (6).

### ***P. ovata* Forsk**

La sezione trasversale passante per la regione centrale rivela un profilo reniforme o concavo-convesso e mostra una testa, un endosperma e 2 cotiledoni piano-convessi. Ogni cotiledone mostra filamenti di aleurone. Sulla superficie convessa si trova un piccolo rafe. La testa è formata da un tegumento che mostra un'epidermide esterna consistente in cellule tabulari poligonali con pareti anticlinali diritte, sottili e ricoperte da una cuticola liscia. Tali cellule sono lunghe 52-68  $\mu\text{m}$ , larghe 30-52  $\mu\text{m}$  e spesse 27-32  $\mu\text{m}$ . Lo strato mediano (nutriente) è formato da un sottile parenchima cellulosico collassato, solitamente pluristratificato (circa 5 o 6 strati). L'epidermide interna consiste in cellule poligonali con pareti anticlinali diritte, contenenti materiale marrone rossastro; tali cellule sono lunghe 16-38  $\mu\text{m}$ , larghe 11-20  $\mu\text{m}$  e spesse 2-3  $\mu\text{m}$ . L'endosperma è formato da uno spesso parenchima cellulosico di forma irregolare, che mostra un'epidermide a palizzata, cellule con granuli aleuronici senza inclusioni e olio fisso. L'embrione è formato da parenchima cellulosico a pareti sottili contenente olio fisso e granuli di aleurone. Ogni cotiledone mostra 3 file di pleurone (4).

### **Droga polverizzata**

La polvere più comunemente usata, quella di *P. ovata*, è di colore marrone grigiastro e si presenta formata da particelle lucide, incolori e con sapore mucilaginoso, caratterizzate da frammenti di epidermide formata da cellule poligonali con pareti sottili, con cuticola liscia e contenenti mucillagine nelle pareti tangenziali esterne e anticlinali, che si colorano di rosso con rosso di rutenio e di blu con blu di metilene; frammenti dello strato pigmentato formati da cellule poligonali con pareti anticlinali sottili e diritte e con contenuto marrone, intercalate con parenchima collassato incolore; abbondanti frammenti di endosperma con granuli di aleurone vuoti e olio fisso; frammenti di tessuto embrionale con cellule parenchimatiche a pareti sottili contenenti olio fisso e granuli di aleurone; pochi frammenti mostranti vasi spirali della larghi fino a 11-15  $\mu\text{m}$  e scarse fibre allungate con pareti punteggiate sottili ed estremità appuntite che raggiungono 80-180  $\mu\text{m}$  di lunghezza e 8-12  $\mu\text{m}$  di larghezza (4).

### **Areale di distribuzione**

*P. afra* e *P. indica*: regioni del mediterraneo occidentale (6); *P. asiatica*: Giappone (3); *P. ovata*: Asia e paesi mediterranei; la pianta è coltivata estensivamente in India e in Pakistan e si adatta ai climi dell'Europa occidentale e delle regioni subtropicali (4, 6, 8-10).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopici e microscopici (1- 4); determinazione dell'indice di rigonfiamento (1-4) e degli zuccheri riducenti (3, 4).

## **Tests di purezza**

### **Microbiologia**

Nei prodotti di Semen Plantaginis, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (11-13). Preparazione per uso interno: batteri aerobici – non più di  $10^5/g$ ; funghi – non più di  $10^4/g$ ; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi – non più di  $10^3/g$ ; *Escherichia coli* – 0/g.

### **Tests chimici**

Indice di rigonfiamento di *P. afra* e *P. ovata*, non meno di 10 (2); di *P. indica*, non meno di 8 (1); di *P. asiatica*, secondo le norme nazionali.

### **Materiali organici estranei**

Non più dello 0,5% (1).

### **Ceneri totali**

Non più del 4,0% (1).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più dell'1,0% (1).

### **Umidità**

Non più del 14% (2).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in semen Plantaginis non è superiore a 0,05 mg/kg (2). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (11) e le linee guida dell'OMS sui residui prevedibilmente assumibili con la dieta (13).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito i 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente (11)

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (11).

### **Altri tests**

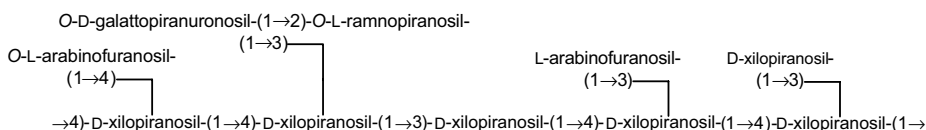
I tests per i materiali di estrazione solubili in acqua devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

## Saggi chimici

Mucillagine (10-30%) (14). I prodotti a base di *Plantago* possono essere analizzati per il loro contenuto in fibre mediante il metodo descritto dalla Association of Official Analytical Chemists (14).

## Principali costituenti chimici

I semi di *Plantago* contengono il 10-30% di un idrocolloide mucillaginoso, che è localizzato nel rivestimento esterno del seme (guscio) e che costituisce il maggiore principio attivo. La mucillagine è composta da una frazione polisaccaridica solubile contenente principalmente arabinoxilani (85%). L'unità polimerica di base è uno xilano con legami 1 → 3 e 1 → 4 apparentemente non distribuiti regolarmente. I monosaccaridi della catena principale sono sostituiti in C-2 o C-3 da L-arabinosio, D-xilosio e α-D-galatturonil-(1 → 2)-L-ramnosio. Inoltre, i metaboliti secondari presenti nel seme includono steroli, triterpeni e glicosidi dell'aucubina (4-7, 15).



## Forme farmaceutiche

Semi, polveri e granuli. Conservare in contenitori ben chiusi, in ambiente freddo e asciutto e al riparo dalla luce (1-4).

## Usi medicinali

### **Usi avvalorati da dati clinici**

È un lassativo di massa usato per ripristinare e mantenere la regolarità delle funzioni intestinali (2, 4, 16-20). Semen Plantaginis è indicato per il trattamento della costipazione cronica, della costipazione temporanea dovuta a malattia o gravidanza, della sindrome dell'intestino irritabile, della costipazione associata ad ulcera duodenale o a diverticolite (17-22). È anche usato per ammorbidire le feci in presenza di emorroidi o dopo interventi chirurgici anorettali (16, 17).

### **Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale**

Semen Plantaginis viene usato principalmente per il trattamento della costipazione, ma è anche efficacemente impiegato per la cura sintomatica a breve termine delle diarree di varia origine (23, 24).



***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Altri impieghi medicinali di Semen Plantaginis sono come agente espettorante e antitosse, antibatterico e diuretico e per il trattamento delle malattie reumatiche e gottose, dell'ingrossamento ghiandolare e della bronchite (8).

**Farmacologia**

***Farmacologia clinica***

***Costipazione***

Semen Plantaginis incrementa il volume delle feci mediante assorbimento di acqua nel tratto gastrointestinale, che stimola la peristalsi (25, 26). La pressione intraluminale viene diminuita, mentre il transito nel colon e la frequenza della defecazione vengono aumentati (15, 16, 25).

L'efficacia terapeutica della droga, quando viene mescolata all'acqua, è causata dal rigonfiamento del rivestimento mucillaginoso del seme, che fa massa e lubrifica (7). Semen Plantaginis aumenta il volume delle feci e il contenuto di acqua a causa dell'acqua che si lega ai residui della fibra e dell'aumento della massa batterica fecale. Studi clinici hanno dimostrato che l'ingestione di 18 g di Semen Plantaginis ha significativamente incrementato, rispetto al placebo, i pesi fecali molli e secchi (15).

***Attività antidiarroica***

Gli effetti antidiarroici di Semen Plantaginis sono stati estesamente studiati in pazienti colpiti da diarrea cronica o acuta (23, 24). Sono stati osservati nei pazienti trattati con la droga un aumento della viscosità del contenuto intestinale dovuto all'assorbimento di fluidi e un aumento del tempo di transito nel colon (diminuita frequenza di defecazione) (23, 24).

**Controindicazioni**

Ipersensibilità o allergia accertate alla pianta; compressione fecale ed ostruzione intestinale; diabete mellito in cui risulti difficoltosa la regolazione dell'insulina (27).

**Avvertenze**

I prodotti a base di Plantaginis devono essere sempre assunti con sufficienti quantità di liquidi e almeno mezz'ora o un'ora dopo l'assunzione di altri farmaci per prevenirne il ritardo nell'assorbimento. Se dopo l'assunzione della droga si verificano emorragie o non si verifica nessuna risposta o se compare dolore a distanza di 48 ore, il trattamento deve essere sospeso e prontamente richiesto il consulto di un medico. L'intervento medico deve essere richiesto anche quando la diarrea persiste per più di 3 o 4 giorni (28).

Per prevenire la diffusione della polvere prodotta dai semi nell'aria, gli utenti devono prelevare un cucchiaino di prodotto dalla confezione e versarlo direttamente in un bicchiere e quindi aggiungere del liquido (28). Per minimizzare la

possibilità di reazioni allergiche, gli addetti alla dispensazione di Semen Plantaginis in polvere devono evitare di inalarla mentre maneggiano un prodotto di questo genere.

## **Precauzioni**

### **Generali**

Semen Plantaginis deve essere assunto con adeguate quantità di liquido. Non deve mai essere direttamente ingerito oralmente sotto forma di polvere essiccata a causa della possibilità di ostruzione intestinale. Per i pazienti costretti a letto o che possono compiere solo poche attività fisiche, si rende necessario la consultazione di un medico prima del trattamento con la droga.

### **Interazioni con farmaci**

È stato documentato che i lassativi di massa diminuiscono l'assorbimento di alcuni minerali (calcio, magnesio, rame e zinco), della vitamina B<sub>12</sub>, dei glicosidi cardioattivi e dei derivati della cumarina (29-31). È stato anche riportato che la co-somministrazione di Semen Plantaginis e di sali di litio riduce la loro concentrazione nel plasma e può impedire il loro assorbimento nel tratto gastrointestinale (32). È stato documentato che Semen Plantaginis diminuisce la quantità di carbamazepina assorbita e il tempo in cui può avvenire l'assorbimento, inducendo livelli subclinici del farmaco (33). Di conseguenza, l'assunzione dei sali di litio o della carbamazepina e di Semen Plantaginis devono avvenire in tempi ben distinti e il più possibile distanti (33). È consigliabile il monitoraggio individuale dei livelli plasmatici di questi farmaci nei pazienti che ricorrono a Semen Plantaginis. I soggetti con diabete insulina-dipendente possono necessitare di meno insulina (27).

### **Altre precauzioni**

Non sono disponibili informazioni concernenti la carcinogenesi, la mutagenesi, gli effetti sulla fertilità, le interazioni con altri farmaci e con tests di laboratorio, l'allattamento, l'uso pediatrico e gli effetti teratogeni e non teratogeni in gravidanza.

## **Reazioni avverse**

L'improvviso incremento della quantità di fibra nella dieta può temporaneamente provocare la formazione di gas e gonfiore. Questi effetti collaterali possono essere ridotti aumentando gradualmente la quantità della fibra partendo da una dose fino a raggiungere tre dosi al giorno (28). La flatulenza e il rigonfiamento occasionali possono essere ridotti diminuendo per pochi giorni la quantità di Semen Plantaginis assunta (28).

Sono state documentate reazioni allergiche a seguito di ingestione o inalazione di prodotti a base di *Plantago*, soprattutto dopo precedenti esposizioni a questi prodotti per motivi di lavoro (34-36). Queste reazioni variano da eruzioni urticarioidi a reazioni anafilattiche (rare). È stato riportato un caso di broncospasmo fatale in un paziente affetto da asma sensibile alla *Plantago* (34).

## Posologia

La dose media suggerita è di 7,5 g dispersi in 240 mL di acqua o di succo assunti oralmente 1-3 volte al giorno a seconda delle risposte individuali. La dose raccomandata per i bambini di età fra i 6-12 anni corrisponde alla metà di quella per gli adulti. Per i bambini al di sotto dei 6 anni, è necessario consultare un medico. È raccomandabile l'assunzione di un'ulteriore bicchiere di liquido dopo l'ingestione della droga, perché questa precauzione produce generalmente un'ottima risposta. Un uso della durata di 2 o 3 giorni è necessario per ottenere la massima efficacia lassativa.

## Bibliografia

1. *The United States pharmacopeia XXIII*. Rockville, MD, US Pharmacopeial Convention, 1995.
2. *European pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
3. *The pharmacopoeia of Japan XIII*. Tokyo, The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1996.
4. *African pharmacopoeia*, 1<sup>st</sup> ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
5. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
6. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakinston, 1950.
7. Tyler VE, Brady LR, Robbers JE, eds. *Pharmacognosy*, 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988:52-53.
8. Kapoor LD. *Handbook of Ayurvedic medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1990:267.
9. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, August 8, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of chemical Abstracts Services).
10. Mossa JS, Al-Yahya MA, Al-Meshal IA. *Medicinal plants of Saudi Arabia*, Vol. 1. Riyadh, Saudi Arabia, King Saud University Libraries. 1987:262-265.
11. *Quality control methods of medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
12. *Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
13. *Guidelines for predicting dietary intake pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
14. Prosky L et al. Determination of total dietary fiber in food and food products: collaborative study. *Journal of the Association of Official Analytical Chemist*, 1985, 68:677-679.
15. Marteau P et al. Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans. *Gut*, 1994, 35:1747-1752.
16. Sölter H, Lorenz D. Summary of clinical results with Prodiem Plain, a bowel regulating agent. *Today's therapeutic trends*, 1983, 1:45-59.
17. Marlett JA et al. Comparative laxation of psyllium with and without senna in an ambulatory constipated population. *American journal of gastroenterology*, 1987, 82:333-337.
18. Lennard-Jones JE. Clinical management of constipation. *Pharmacology*, 1993, 47:216-223.
19. Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30<sup>th</sup> ed. London, Pharmaceutical Press, 1993.

20. Goodman and Gilman's *the pharmacological basis of therapeutics*, 8<sup>th</sup> ed. New York, Pergamon Press, 1996.
21. Edwards C. Diverticular disease of the colon. *European journal of gastroenterology and hepatology*, 1993, 5:583-586.
22. Ligny G. Therapie des Colon irritabile; Kontrollierte Doppelblindstudie zur Prüfung der Wirksamkeit einer hemizellulosehaltigen Arzneizubereitung. *Therapeutikon*, 1988, 7:449-453.
23. Qvitzau S, Matzen P, Madsen P. Treatment of chronic diarrhea: loperamide versus ispaghula husk and calcium. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1988, 23:1237-1240.
24. Harmouz W. Therapy of acute and chronic diarrhea with Angiocur®. *Medizinische Klinik*, 1984, 79:32-33.
25. Read NW. Dietary fiber and bowel transit. In: Vahouny GV, Kritchevsky D, eds. *Dietary fiber. Basis and clinical aspects*. New York, Plenum Press, 1986.
26. Stevens J et al. Comparison of the effects of psyllium and wheat bran on gastrointestinal transit time and stool characteristics. *Journal of the American Dietetic Association*, 1988, 88:323-326.
27. Bradley PR, ed. *British herbal compendium, Vol. 1*. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1983:199-203.
28. *Physicians' desk reference*, 45<sup>th</sup> ed. Montvale, NJ, Medical Economics Company, 1991:1740-1741.
29. Gattuso JM, Kamm MA. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhea. *Drug safety*, 1994, 10:47-65.
30. Hänsel R et al. eds. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Vol. 6*, 5<sup>th</sup> ed. Berlin, Springer-Verlag, 1994.
31. Drews L, Kies C, Fox HM. Effect of dietary fiber on copper, zinc, and magnesium utilization by adolescent boys. *American journal of clinical nutrition*, 1981, 32:1893-1897.
32. Pearlman BB. Interaction between lithium salts and ispaghula husks. *Lancet*, 1990, 335:416.
33. Etman MA. Effect of a bulk forming laxative on the bioavailability of carbamazepine in man. *Drug development and industrial pharmacy*, 1995, 21:1901-1906.
34. Hubert DC et al. Fatal Bronchospasm after oral ingestion of ispaghula. *Postgraduate medical journal*, 1995, 71:305-306.
35. Freeman GL. Psyllium Hypersensitivity. *Annals of allergy*, 1994, 73:490-492.
36. Knutson TW et al. Intestinal reactivity in allergic and nonallergic patients; an approach to determine the complexity of the mucosal reaction. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1993, 91:553-559.

---

# Radix Platycodi

## Definizione

Radix Platycodi consiste nella radice di *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC. (Campanulaceae) (1, 2).

## Sinonimi

*Platycodon chinensis* Lindl, *P. autumnalis* Decne., *P. sinensis* Lem., *P. stellatum*, *Campanula grandiflora* Jacq., *Campanula glauca* Thunb., *Campanula gentianoides* Lam. (3, 4).

## Alcuni nomi comuni

Balloon-flower, chien keng, Chinese bell flower, gil gyeong, Japanese bell-flower, jiegeng, jieseng, kikiyou, kikyō, kikyōkon, kikyō, platycodon radix (3-8).

## Descrizione

Pianta erbacea perenne, interamente glabra, leggermente glaucescente; radice bianca, polposa, a forma di rapanello, dello spessore di un dito e con abbondante succo lattiginoso; fusti ascendenti o eretti, semplici, alti 40-50 cm, erbacei, glabri o lisci, con strie longitudinali nella parte inferiore; foglie radicali alternate o talvolta quasi opposte, disposte lungo la metà inferiore del fusto o anche più in alto, ovato-lanceolate, sessili, affusolate alla base, lunghe 2.5-3,4 cm e larghe 2-3 cm, grossolanamente dentate, chiare inferiormente, glaucescenti; le foglie superiori sono più piccole. Di solito un solo fiore, talvolta 2, grande, lungamente pedunculato, largamente campanulato o a forma di larga coppa; calice pentamero; corolla pentamera di colore blu-violetto, lunga 4 cm; stami 5; ovario pluriloculare. Il frutto è una capsula ovoidale, deiscente alla sommità; semi ovoidali, compressi, ottusi, prima violetti poi marroni; albume carnoso (3, 9).

## Parte utilizzata: radice essiccata

### Aspetto

La radice è irregolare, alquanto sottile, lunga e affusolata, conica e appuntita, spesso ramificata; esternamente di colore marrone-grigiastro, marrone-chiaro o bianco; la radice principale è lunga 10-15 cm, ha un diametro di 1-3 cm all'estremità superiore; quest'ultima è leggermente ristretta e presenta cicatrici dentellate lasciate dai fusti morti, fini rugosità laterali e solchi longitudinali; la parte rimanente della radice, eccettuata la corona, è ricoperta da

rugosità longitudinali grossolane, solchi laterali e linee laterali lenticelliformi; tessitura dura ma friabile; superficie di frattura non fibrosa, spesso screpolata. Sotto la lente d'ingrandimento la sezione trasversale mostra il cambio e i tessuti vicini spesso di colore marrone; la corteccia è leggermente più sottile dello xilema, quasi bianca e con screpolature sparse; il colore dello xilema varia da bianco a marrone chiaro e il tessuto è leggermente più denso di quello della corteccia (2).

### **Proprietà organolettiche**

Inodore; inizialmente insapore, ma successivamente dolce-amara e pungente; colore marrone-grigiastro (1, 2).

### **Esame microscopico**

Nella sezione trasversale della radice intera decorticata rimangono talvolta cellule suberose; le radici non decorticate mostrano strati di sughero. Le cellule suberose contengono prismi di ossalato di calcio. La corteccia è sottile, spesso con fenditure. Floema sparso con gruppi di vasi laticiferi e pareti alquanto inspessite; contiene granuli marrone-giallastri. Cambio circolare. Vasi dello xilema singoli e sparsi o aggregati in gruppi disposti radialmente. Le cellule parenchimatiche contengono inulina (1).

### **Droga polverizzata**

Polvere di colore da giallo chiaro-grigiastro a marrone chiaro-grigiastro contenente numerosi frammenti di cellule parenchimatiche incolori; frammenti di vasi reticolati e di vasi scalariformi; frammenti di tubi cribrosi e di vasi laticiferi; talvolta si rilevano anche frammenti dello strato di sughero. Non sono di solito osservabili granuli di amido, ma molto raramente sono presenti granuli semplici, da ellissoidali a irregolarmente sferoidali, di 12-25  $\mu\text{m}$  di diametro (2).

### **Areale di distribuzione**

Asia settentrionale, Cina, Corea del Nord, Corea del Sud, Giappone, e Federazione Russa (Siberia orientale) (3, 7, 9).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico e microscopico; tests microchimici per le saponine (1, 2), analisi cromatografica su strato sottile per il profilo delle saponine caratteristiche (10).

### **Tests di purezza**

#### **Microbiologia**

Nei prodotti a base di Radix Platycodi, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui di seguito (11-13). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più

di  $10^7/g$ ; funghi - non più di  $10^5/g$ ; *Escherichia coli* - non più di  $10^2/g$ . Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5/g$  o mL; funghi - non più di  $10^4/g$  o mL; enterobatteri e determinati batteri Gram-negativi - non più di  $10^3/g$  o mL; *Escherichia coli* -  $0/g$  o mL.

### **Ceneri totali**

Non più del 4,0 % (2).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più dell'1,0% (2).

### **Materiali di estrazione solubili in alcool**

Non meno del 25% (2).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in Radix Platycodi non è superiore a 0,05 mg/kg (13). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (11) e le linee guida dell'OMS sui residui prevedibilmente assumibili con la dieta (14).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito i 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente (11)

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (11).

### **Altri tests**

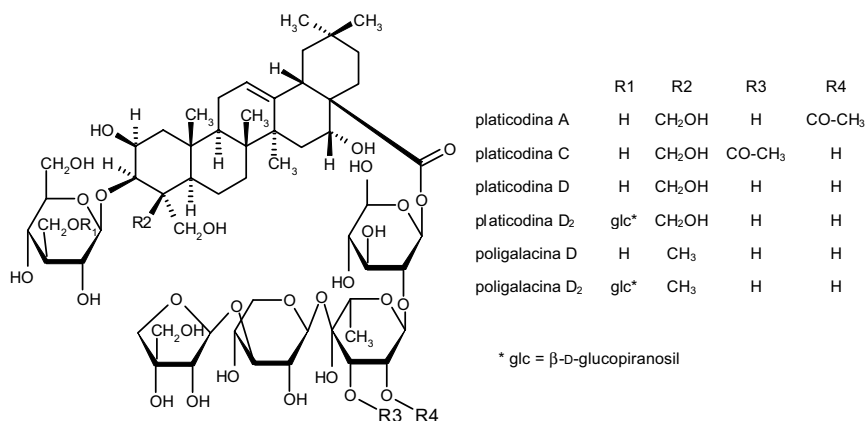
I tests chimici, per i materiali organici estranei, per l'umidità, per i materiali di estrazione solubili in acqua devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

### **Saggi chimici**

Saponine triterpeniche, non meno del 2% (6). La saponina contenuta nella radice può essere determinata mediante cromatografia su strato sottile-densitometria (10).

### **Principali costituenti chimici**

I principali costituenti chimici della radice di Radix Platycodi sono le saponine triterpeniche basate sulle sapogenine platycodigenina e acido poligalacico; esempi di queste saponine sono le platycodine A-I e i poligalacini D e D<sub>2</sub> (6, 15).



## Forme farmaceutiche

Radici essicate, estratti e altre preparazioni.

## Usi medicinali

### Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno.

### Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Viene utilizzata come espettorante e antitosse (1, 3-5) per curare la tosse, il raffreddore, le infezioni delle vie respiratorie superiori, la faringite, la tonsillite e la congestione toracica (1, 7). Radix Platycodi è stata usata nella medicina tradizionale Cinese per curare la tosse catarrosa, la tonsillite, la pertosse e l'asma (16). Usata anche per curare la stomatite, le ulcere peptiche e le malattie infiammatorie croniche (17, 18).

### Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Altri usi di Radix Platycodi comprendono il trattamento delle infezioni virali e dell'ipertensione (6).

## Farmacologia

### Farmacologia sperimentale

#### Attività antiinfiammatoria

L'attività antiinfiammatoria di Radix Platycodi è stata attribuita alle platycodine (17, 19, 20). Studi *in vivo* hanno mostrato che la somministrazione intragastrica della droga antagonizza l'edema indotto nella zampa del ratto dall'acido acetico e dalla carragenina e che la somministrazione orale inibisce marcatamente nel ratto il granuloma indotto da pellet di cotone (21). Le platycodine inibiscono



efficacemente anche l'artrite indotta da adiuvante nei ratti (22). I ricercatori che hanno studiato alcune medicine giapponesi Kampo hanno concluso che Radix Platycodi è risultata almeno parzialmente responsabile dell'attività antiinfiammatoria esercitata dalle preparazioni indagate (17).

### **Attività espettorante e antitosse**

Radix Platycodi possiede entrambe le attività antitosse ed espettorante (18, 20). L'effetto espettorante si basa sull'aumento delle secrezioni salivare e bronchiale (6). La somministrazione per via orale di un decotto della droga (1 g/kg) a cani anestetizzati ha aumentato la secrezione del muco nel tratto respiratorio con una potenza simile a quella del cloruro d'ammonio (23). Una risposta simile è stata osservata nei gatti (24). Le platicodine vengono ritenute i componenti attivi. Dosi orali di platiconidi hanno provocato l'irritazione alle mucose faringea e gastrica, incrementando la secrezione di muco nel tratto respiratorio e rendendo più fluido l'espettorato facilitandone l'espulsione (25).

Vari studi *in vivo* hanno dimostrato l'efficacia delle platicodine come agenti antitosse. Quando somministrate alle cavie, le platicodine hanno ridotto la frequenza della tosse; la dose efficace 50 per via intraperitoneale è risultata di 6,4 mg/kg (5, 26). Un decotto di Radix Platycodi al 20% è risultato efficace anche nel trattamento della tosse indotta da ammoniaca nel topo (6).

### **Attività contro l'ulcera peptica**

È stato riportato che le platicodine inibiscono la secrezione gastrica e preven- gono l'ulcera peptica nei ratti (5). Una dose di 100 mg/Kg ha inibito nei ratti la secrezione gastrica indotta dal legamento del piloro e le ulcere da stress (18).

### **Attività antiipercolesterolemizzante e antiiperlipiemizzante**

È stato documentato un effetto di Radix Platycodi sulla concentrazione dei lipidi nel siero e nel fegato. Ratti con iperlipidemia indotta mediante la dieta sono stati trattati con mangimi contenenti il 5% o il 10% di Radix Platycodi. Nei ratti alimentati con la dieta al 5% sono state riscontrate concentrazioni del colesterolo totale e dei trigliceridi nel siero e nel sangue significativamente inferiori rispetto ai controlli (27).

### **Tossicità**

La dose letale 50 di un decotto di Radix Platycodi somministrato per via orale è stata calcolata nel topo in 24 g/kg (5). Le dosi letali 50 delle platicodine nel topo e nel ratto sono state invece rispettivamente calcolate in 420 e 800 mg/kg (per via orale) e in 22,3 e 14,1 mg/kg (per via intraperitoneale) (5). Platicodine grezze hanno dimostrato di indurre nei topi un effetto sedativo, inibendo i movimenti e diminuendo la respirazione sia dopo somministrazione orale che intraperitoneale (18). Questi effetti collaterali sono stati meno pronunciati dopo somministrazione orale e ciò suggerisce che le platicodine siano scarsamente assorbite nel tratto gastrointestinale (18).

Le platicodine grezze esercitano un effetto altamente emolitico nei topi e il loro indice emolitico è di 1,2 volte più elevato di quello di una saponina commerciale (grado analitico) impiegata come standard di riferimento (5, 18). Le preparazioni di Radix Platycodi devono essere quindi somministrate soltanto per via orale, in quanto la droga perde il suo potere emolitico a causa della decomposizione che subisce nel tratto alimentare (18).

### **Farmacologica clinica**

La droga grezza polverizzata o i decotti di Radix Platycodi sono stati usati per trattare con successo i sintomi degli ascessi polmonari, della polmonite lobare e della faringite (5). Tuttavia, i dettagli di questi studi non sono disponibili.

### **Controindicazioni**

Nessuna informazione disponibile.

### **Avvertenze**

Gli estratti di Radix Platycodi esercitano un notevole effetto emolitico e di conseguenza questa droga non deve essere somministrata per iniezione (5).

### **Precauzioni**

#### **Generali**

È stato documentato che Radix Platycodi deprime l'attività del sistema nervoso centrale (SNC) (5). I pazienti non devono assumerla insieme ad alcool ed altri depressivi del SNC. I pazienti devono essere avvertiti del fatto che la combinazione della droga con l'alcool può compromettere la loro capacità di guida dei veicoli a motore e di utilizzo di macchine operatrici pericolose.

#### **Interazioni**

A causa della sua attività depressiva sul SNC (5), Radix Platycodi può agire sinergicamente con altri depressivi del SNC come l'alcool, i tranquillanti e gli ipnotici. È stato documentato che Radix Platycodi è anche incompatibile con *Gentiana scabra* e *Bletilla hyacinthina* (5).

#### **Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità**

Ad oggi, non sono stati documentati effetti genotossici. Gli estratti della radice della pianta non sono risultati mutageni nel *Bacillus subtilis* rec-assay o nel *Salmonella*/microsome reversion assay (Ames' test) (28). Non sono neppure risultati mutageni nell'SOS chromotest (*E. coli* PQ37) e nell'SOS *umu* test (*S. typhimurium* TA 1535/pSK 1002) (29).

#### **Gravidanza: effetti teratogeni**

Gli estratti di Radix Platycodi non sono teratogeni *in vivo* (30).

### **Gravidanza: effetti non teratogeni**

Nessuna informazione disponibile; di conseguenza, Radix Platycodi non deve essere somministrata durante la gravidanza (1).

### **Allattamento**

L'escrezione della droga nel latte e i suoi effetti sui neonati non sono stati studiati; di conseguenza, non è consigliato l'uso della droga durante l'allattamento.

### **Altre precauzioni**

Non sono disponibili informazioni concernenti le interazioni con farmaci e con tests di laboratorio e l'uso pediatrico.

### **Reazioni avverse**

Nessuna informazione disponibile.

### **Posologia**

La dose usuale oscilla tra 2-9 g al giorno (1, 3, 6).

### **Bibliografia**

1. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed). Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 1992.
2. *The pharmacopoeia of Japan XII*. Tokio, The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1991
3. Keys JD. *Chinese herbs, their botany, chemistry and pharmacodynamics*, Rutland, VT, CE Tuttle, 1976.
4. Bailey LH, Lawrence GHM. *The garden of bellflowers in North America*. New York, MacMillan, 1953.
5. Chang HM, But PPH, eds. *Pharmacology and applications of Chinese materia medica*, Vol. 2. World Scientific Publishing, Singapore, 1987.
6. Hsu H-Y. *Oriental materia medica, a concise guide*. Long Beach, CA, Oriental Healing Arts Institute, 1986.
7. *Medicinal plants in China*. Manila, World Health Organization, 1989 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series No. 2).
8. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, March 15, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of chemical Abstracts Services).
9. Shishkin BK, ed. *Flora of the USSR, Vol. XXIV. Dipsacaceae, Curcubitaceae, Campanulaceae*. Jerusalem. Israel Program for Scientific Translation, 1972 (published for the Smithsonian Institution and the National Science Foundation, Washington, DC).
10. Hosoda K et al. Studies on the cultivation and preparation of *Platycodon* root. III. Effect of picking flower and fruit on the quality of skin peeled root. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1992, 40:1946-1947.
11. *Quality control methods of medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
12. *Deutsches, Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
13. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.

14. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
15. Tada A et al. Studies on the saponins of the root of *Platycodon grandiflorum* A. De Candolle. I. Isolation and the structure of platycodin-D. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1975, 23:2965-2972.
16. Lee EB. Pharmacological studies on *Platycodi radix*. *Korean journal of pharmacognosy*, 1974, 5:49-60.
17. Ozaki Y. Studies of antiinflammatory effect of Japanese oriental medicines (Kampo medicines) used to treat inflammatory diseases. *Biological and pharmaceutical bulletin*, 1995, 18:559-562.
18. Lee EB. Pharmacological activities of crude platycodin. In: Woo ES, ed. *Terpenoids Symposium proceedings*. Seoul, Natural Products Research Institute, Seoul National University, 1975:52-64.
19. Kakimoto M et al. Anti-inflammatory and anti-allergic effects of a preparation of crude drugs, a remedy for nasal disease (fujibitol). *Pharmacometrics*, 1984, 28:555-565.
20. Shibata S. Medicinal chemistry of triterpenoid saponins and sapogenins. In: *Proceedings of the 4<sup>th</sup> Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices*. Bangkok, 1981.
21. Takagi T. Metabolism and disease. In: *Foreign references of Chinese Materia Medica*. Hunan, Hunan Institute of Medical and Pharmaceutical Industry, 1975, 10:474.
22. Takagi K, Lee EB. Pharmacological studies on *Platycodon grandiflorum*. A. DC. II. Anti-inflammatory activity of crude platycodin, its activities on isolated organs and other pharmacological activities. *Journal of the pharmaceutical Society of Japan (Tokyo)*, 1972, 92:961-968.
23. Tang RyY et al. *Chinese medical journal*, 1952, 38:4-5.
24. Gao YD et al. *Chinese medical journal*, 1954, 46:331.
25. Zhu Y. *Pharmacology and applications of Chinese medicinal materials*. Beijing, China, People's Medical Publishing House, 1958.
26. Takagi KJ, Lee EB. Pharmacological studies on *Platycodon grandiflorum* A. DC. III. Activities of crude platycodin, on respiratory and circulatory systems and other pharmacological activities. *Pharmaceutical Society of Japan(Tokyo)*, 1972, 92:969-973.
27. Kim K et al. Effects of *Platycodon grandiflorum* feeding on serum and liver lipid concentrations in rats with diet-induced hyperlipidemia. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 1995, 41:485-491.
28. Morimoto I et al. Mutagenicity screening of crude drugs with *Bacillus subtilis* rec-assay and *Salmonella*/microsome reversion assay. *Mutation research*, 1982, 97:81-102.
29. Chang IM et al. Assay of potential mutagenicity and antimutagenicity of Chinese herbal drugs by using SOS Chromotest (*E. coli* PQ37) and SOS Umu test (*S. typhimurium* TA 1535/pSK 1002). *Proceedings of the first Korea-Japan Toxicology Symposium, Safety and Assessment of Chemicals in Vitro*. The Korean Society of Toxicology, 1989.
30. Lee EB. Tetratogenicity of the extracts of crude drugs. *Korean journal of pharmacognosy*, 1982, 13:116-121.

---

# Radix Rauwolfiae

## Definizione

Radix Rauwolfiae è la radice essiccata di *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz (Apocynaceae) (1-4).

## Sinonimi

*Ophioxylon obversum* Miq., *O. sautiferum* Salisb., *O. serpentinum* L., *Rauwolfia obversa* (Miq.) Baill., *R. trifoliata* (Gaertn.) Baill. (3-5).

## Alcuni nomi comuni

Chiamata per lo più "rauwolfia". Acawerya, aika-wairey, akar-tikos, arsol, bhudra, bongmaiza, chandmaruwa, chandra, chandrika, chotachand, chota-chard, chundrika, chundroshoora, churmuhuntree, chuvannayilpuri, covanamilpori, covannamipori, dhanbarua, dhannerna, dogrikme, eiya-kunda, ekaweriya, garudpathal, hadki, harkai, harkaya, ichneumon plant, Indian snake-root, indojaboku, karai, karavi, karuvee, makeshvae chadrika, makeshwar churna, mata-vi-aloos, nogliever, nundunee, pagla-ka-dawa, palalganni, patala-agandhi, poelé pandak, poeleh pandak, pushoomehnunkarika, ra-yom, radix mungo. Radix mustelae, raiz de mongo alba, rametul, ratekaweriya, rayom noi, rauwolfia, rauwalfia, rauwolfia, Rauwolfiawurzel, sanochado, sapsasan, sarpagandha, sarpagandha, serpentina, sjouanna-amelpodi, snakeroot, sung, suvapaval-amepodi, talona, vasoopoosha, vasura (5-8).

## Descrizione

Piccolo arbusto, eretto, glabro, alto 30-60 cm. Foglie verticillate, lunghe 7,5-17,5 cm, lanceolate od oblanceolate, acute o acuminate, con base gradualmente affusolata verso il picciolo. Fiori bianchi o rosati; peduncoli lunghi 5,0-7,5 cm; pedicelli e calice rossi. Lobi calicini lunghi 2,5 mm, lanceolati. Corolla lunga circa 1-1,3 cm; tubo slanciato, rigonfio appena al di sopra della metà; lobi molto più corti del tubo, ottusi. Drupe di circa 6 mm di diametro, singole o didime e più o meno connate, nero-purpuree quando mature (1).

## Parte utilizzata: radice

### Aspetto

La droga appare formata da segmenti di radice di 5-15 cm di lunghezza e di 3-20 mm di diametro, da subcilindrici ad affusolati, tortuosi o ricurvi, raramente

ramificati, che occasionalmente recano radichette attorcigliate che sono più larghe, più abbondanti e molto più rigide e legnose nelle parti spesse della radice. Esternamente di colore variabile da marrone chiaro a giallo-grigiastro fino a marrone-grigiastro, opaca, ruvida o leggermente raggrinzita longitudinalmente ma ciononostante liscia al tatto, con occasionali cicatrici di radichette sui pezzi più grandi e con piccole aree di esfoliazione della scorza che mostrano il legno sottostante più chiaro. La scorza si lascia separare facilmente dal legno. La frattura è netta ma irregolare, leggermente fibrosa ai margini; i pezzi più lunghi si rompono facilmente con un colpo secco. Le superfici delle fratture fresche evidenziano uno strato piuttosto sottile di scorza giallo-grigiastra e il sottostante legno, bianco giallastro chiaro, che costituisce circa l'80% del diametro. La superficie trasversale liscia dei pezzi più grandi mostra una stele finemente radiata con tre o più anelli di accrescimento nettamente marcati; al centro è frequentemente osservabile una piccola protuberanza a forma di tubercolo. Il legno è duro e di densità relativamente bassa (1).

### **Proprietà organolettiche**

Vago odore di terra, che ricorda quello delle patate bianche immagazzinate; il sapore è amaro (1).

### **Esame microscopico**

La sezione trasversale della radice mostra esternamente 2-8 strati di cellule suberose, con alternanza tra strati composti da cellule più grandi e strati con cellule nettamente minori. Ogni strato composto di cellule piccole è a sua volta formato da 3-5 strati di cellule disposti tangenzialmente. L'esame della sezione trasversale mostra che negli strati di cellule grandi le cellule di maggiore dimensione misurano 40-90  $\mu\text{m}$  radialmente e fino a 75  $\mu\text{m}$  tangenzialmente, mentre negli strati di cellule piccole le singole cellule misurano 5-20  $\mu\text{m}$  radialmente e fino a 75  $\mu\text{m}$  tangenzialmente. Le pareti sono sottili e suberizzate. La corteccia secondaria è formata da più strati di cellule parenchimatiche, da tangenzialmente allungate a isodiametriche, per lo più densamente ricolme di granuli di amido; altre cellule (brevi cellule laticifere) appaiono singole o in brevi serie e contengono masse resinose marroni. Il floema secondario è relativamente stretto ed è costituito da parenchima floematico (che contiene granuli di amido e, più raramente, cristalli di ossalato di calcio, da tabulari ad angolari, lunghi fino a 20  $\mu\text{m}$ ; nelle cellule esterne e nei raggi del floema sono occasionalmente presenti anche masse resinose marroni) interposto a tessuto cribroso e attraversato da raggi floematici spessi 2-4 cellule. Le cellule sclerenchimatiche sono assenti nella radice (un elemento di distinzione rispetto alle altre specie di *Rauwolfia*). Il cambio è indistinto, stretto, scuro e ondulato. Lo xilema secondario occupa la maggior parte della radice e mostra uno o più cerchi annuali prominenti e un nucleo centrale di circa 500  $\mu\text{m}$ . Lo xilema è composto da numerosi cunei di legno separati da raggi xilematici e ad un attento esame rivela vasi disposti in file radiali interrotte, una gran quantità di parenchima xilematico,

molti raggi xilematici a cellule ampie, poche fibre e tracheidi, tutte con le pareti lignificate. Le fibre dello xilema sono disposte in file tangenziali e radiali. I raggi dello xilema hanno lo spessore di 1-12 cellule, talvolta fino a 16 (1, 3).

### **Droga polverizzata**

La polvere di *Radix Rauwolfiae* si presenta di colore variante da brunoastro a grigio-rossastro. Sono presenti numerosi granuli di amido (da semplici a 2-3-composti, talvolta 4-composti); granuli semplici sferoidali, ovati, da piano-convessi ad angolare-convessi o irregolari; ilo semplice, a forma di Y, stellato o irregolarmente fessurato; granuli inalterati di 6-34  $\mu\text{m}$  di diametro; granuli alterati fino a circa 50  $\mu\text{m}$ ; i granuli inalterati grandi mostrano chiaramente una polarizzazione trasversale; qua e là prismi e grappoli di ossalato di calcio, della misura di circa 10-15  $\mu\text{m}$ ; occasionali masse resinose marroni e masse di secrezioni granulari giallastre; isolate cellule suberose allungate, di lunghezza fino a 90  $\mu\text{m}$ ; cellule del felloderma e del parenchima floematico di aspetto simile; vasi subcilindrici, lunghi fino a 360  $\mu\text{m}$  e di circa 20-27  $\mu\text{m}$  di diametro, le cui pareti terminali sono disposte obliquamente o trasversalmente e generalmente provviste di aperture, alcuni con tilomi; tracheidi punteggiate, con pareti di modesto spessore, affusolate e perlineate e con lumi relativamente ampi, poligonali in sezione trasversale; cellule del parenchima xilematico con pareti moderatamente spesse provviste di punteggiature circolari semplici, poligonali in sezione trasversale, ricche di amido e talvolta con masse resinose marroni; fibre dello xilema con pareti spesse e fortemente lignificate, provviste di piccole punteggiature trasversali e obliquo-lineari, e con estremità semplici e appuntite o biforcute, lunghe circa 200-750  $\mu\text{m}$ . Nella radice non sono presenti fibre del floema né sclereidi (nel rizoma e nei tessuti caulinari possono essere presenti, singole o in piccoli gruppi, fibre del periclo, incolori e non lignificate, o fibre del floema primario) (1).

### **Areale di distribuzione**

La pianta è stata rinvenuta allo stato selvatico nelle regioni subhimalayane dell'India e anche in Indonesia, Myanmar e Thailandia (3).

L'eccessiva raccolta di *Radix Rauwolfiae* in India ne ha significativamente diminuito la disponibilità e dal 1997 il paese ne ha proibito l'esportazione. Attualmente la reserpina viene estratta dalle radici di *Rauwolfia vomitoria* di origine africana o viene prodotta totalmente per sintesi chimica.

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico e microscopico (1-3) e analisi cromatografica su strato sottile per la presenza dei caratteristici alcaloidi dell'indolo (2, 3).

### **Tests di purezza**

#### **Microbiologia**

Nei prodotti di *Radix Rauwolfiae*, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili di altri microorganismi sono riportati qui

di seguito (9-11). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici – non più di  $10^7$ /g; muffe e funghi – non più di  $10^4$ /g; *Escherichia coli* – non più di  $10^2$ /g; altri enterobatteri – non più del  $10^4$ /g. Preparazioni per uso interno: batteri aerobici – non più di  $10^5$ /g; muffe e funghi – non più di  $10^3$ /g; *Escherichia coli* – non più del  $10^1$ /g; altri enterobatteri – non più del  $10^3$ /g.

### **Materiali organici estranei**

Non più del 2,0% di steli e non più del 3,0% di altri materiali organici estranei (1).

### **Ceneri totali**

Non più del 10% (2).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più del 2,0% (1, 2).

### **Umidità**

Non più del 12% (2).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Normalmente, il limite massimo dei residui di aldrina e di dieldrina in *Radix Rauwolfiae* non è superiore a 0,05mg/kg (11). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (9) e le linee guida dell'OMS sui residui prevedibilmente assumibili con la dieta (12).

### **Metalli pesanti**

I livelli di piombo e di cadmio raccomandati non superano nel prodotto finito i 10 e 0,3 mg/kg rispettivamente (9).

### **Residui radioattivi**

Per l'analisi dello stronzio-90, dello iodio-131, del cesio-134, del cesio-137 e del plutonio-239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo di qualità delle piante medicinali (9).

### **Altri tests**

I tests chimici e tests per i materiali di estrazione solubili in alcool e per i materiali di estrazione solubili in acqua devono essere effettuati in accordo con le norme nazionali.

### **Saggi chimici**

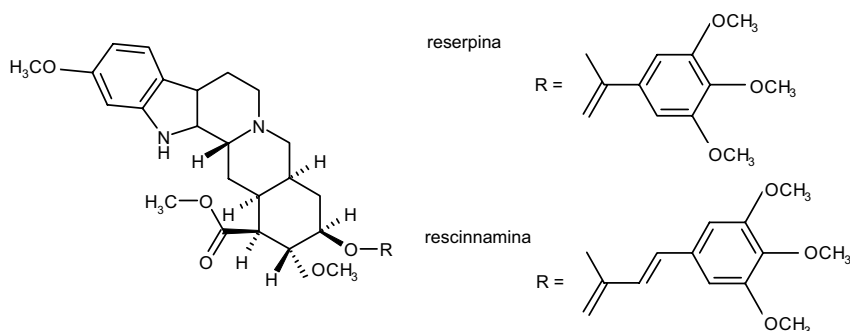
Contiene non meno dell'1% di alcaloidi totali (2, 3) e un minimo dello 0,1% di alcaloidi del gruppo reserpina-rescinnamina (3).



Cromatografia su strato sottile per determinare la presenza di alcaloidi del gruppo reserpina-rescinnamina (2, 3, 13). L'analisi quantitativa degli alcaloidi totali e di quelli del gruppo reserpina-rescinnamina può essere effettuata con metodo spettrofotometrico (2, 3) o mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione (14, 15).

### Principali costituenti chimici

Radix Rauwolfiae contiene più di 60 alcaloidi indolici; i principali alcaloidi ad attività ipotensiva sono la reserpina e la rescinnamina (1, 6).



### Forme farmaceutiche

La droga e la polvere. Confezionare in contenitori chiusi ermeticamente e conservare a 15-25° C (9) in luogo asciutto, al riparo dagli insetti (1).

### Usi medicinali

#### Usi avvalorati da dati clinici

Il principale uso consiste attualmente nel trattamento dell'ipertensione essenziale lieve (16-22). Il trattamento è solitamente effettuato in combinazione con un diuretico per potenziare l'attività antiipertensiva della droga e per prevenire la ritenzione dei liquidi che può svilupparsi se Radix Rauwolfiae viene somministrata da sola (18).

#### Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Come tranquillante nelle malattie nervose e mentali (4, 5).

#### Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Come tonico nell'astenia, cardiotonico e antipiretico; contro i morsi dei serpenti e le punture degli insetti; nella costipazione, nelle malattie del fegato, nella flatulenza, nell'insonnia e nei reumatismi (8).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

Vi è accordo sul fatto che gli effetti farmacologici di Radix Rauwolfiae sono dovuti ai suoi alcaloidi, soprattutto a quelli del gruppo reserpina-rescinnamina. La farmacologia sperimentale della reserpina e dei composti ad essa correlati è stata accuratamente studiata (5, 16-18, 23). È stato riportato che la polvere di Radix Rauwolfiae, così come i vari estratti (etanolico, secco), hanno prodotto la diminuzione della pressione sanguigna negli esperimenti animali (cani e gatti) per diverse vie di somministrazione (5).

### ***Farmacologia clinica***

Radix Rauwolfiae e i suoi principali alcaloidi attenuano probabilmente l'ipertensione mediante la deplezione delle scorte tissutali periferiche delle catecolamine (epinefrina e norepinefrina). Al contrario, viene ritenuto che le loro proprietà sedativa e tranquillante siano correlate con la deplezione delle catecolamine e della serotonina (5-idrossitriptamina) dal cervello. Dopo assorbimento nel tratto gastrointestinale, gli alcaloidi attivi si concentrano nei tessuti ricchi di lipidi. Questi composti superano la barriera ematoencefalica e la placenta. I prodotti di Radix Rauwolfiae sono caratterizzati da un lento inizio d'azione e da un effetto prolungato. Entrambi gli effetti sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale possono persistere anche dopo la sospensione del trattamento. Gli alcaloidi attivi sono metabolizzati nel fegato in composti inattivi che vengono principalmente escreti nell'urina. Gli alcaloidi non modificati vengono principalmente escreti nelle feci (16).

## **Controindicazioni**

I prodotti di Radix Rauwolfiae sono controindicati per i pazienti che abbiano precedentemente dimostrato ipersensibilità alla pianta e ai suoi alcaloidi. Sono controindicati anche nei pazienti con precedenti di depressione mentale (specialmente se con tendenza al suicidio) durante o subito dopo la terapia con inibitori delle monoaminoossidasi; nell'ulcera peptica attiva, nelle malattie del nodo del seno atriale, nella colite ulcerosa, nell'epilessia o nella diminuita funzionalità renale e in pazienti in terapia elettroconvulsiva (16, 18).

## **Avvertenze**

I prodotti a base di Radix Rauwolfiae possono provocare depressione mentale (24). La diagnosi di depressione può essere difficile perché questa malattia può essere spesso celata da disturbi somatici (depressione mascherata). La somministrazione dei prodotti deve essere sospesa ai primi sintomi di depressione, quali scoraggiamento, insonnia mattutina precoce, perdita dell'appetito, impotenza o autodisapprovazione. La depressione indotta dalla droga può persistere ancora per molti mesi ancora dopo la sospensione del trattamento e può essere abbastanza grave da condurre al suicidio. Reazioni da sensibilizzazione possono verificarsi in pazienti con o senza precedenti di allergie o di asma bronchiale. L'uso dei prodot-

ti di *Radix Rauwolfiae* può compromettere la vigilanza e rendere inopportuno guidare o manovrare macchine operatrici (16, 18).

## **Precauzioni**

### **Generali**

Poiché aumentano la motilità e la secrezione gastrointestinale, le preparazioni di *Radix Rauwolfiae* devono essere usate con cautela nelle persone con precedenti di ulcera peptica, colite ulcerosa o calcoli biliari che possono nuovamente presentarsi. I pazienti trattati con dosi elevate della droga devono essere attentamente monitorati ad intervalli regolari per verificare la possibile riattivazione delle ulcere peptiche (16).

Cautela deve essere esercitata quando vengono trattati pazienti ipertesi affetti da insufficienza renale, poiché essi sopportano male livelli della pressione sanguigna troppo ridotti (16).

### **Interazioni**

Se somministrati contemporaneamente, i seguenti farmaci possono interagire con *Radix Rauwolfiae* e i suoi alcaloidi o potenziare i loro effetti (16, 18): alcool o altri depressivi del sistema nervoso centrale, altri antiipertensivi o diuretici, glicosidi digitalici o chinidina, levodopa, levomepromazina, inibitori delle monoaminoossidasi, simpatomimetici (ad azione diretta) e antidepressivi triciclici.

L'uso concomitante di prodotti di *Radix Rauwolfiae* e di anestetici può provocare la caduta della pressione sanguigna (4, 17, 25) e sommarsi all'attività del  $\beta$ -bloccante propranololo (25).

### **Interazione con farmaci e tests di laboratorio**

La somministrazione cronica delle preparazioni di *Radix Rauwolfiae* può incrementare i livelli della prolattina nel siero e può diminuire l'escrezione urinaria delle catecolammine e dell'acido vanilmandelico. Di conseguenza, i risultati di qualsiasi test diagnostico effettuato per determinare queste sostanze devono essere interpretati con cautela (16).

Le preparazioni di *Radix Rauwolfiae* diminuiscono lievemente i valori di assorbanza nel caso della determinazione colorimetrica degli steroidi urinari (p. es., metodo di Glenn-Nelson modificato o reazione di Zimmermann modificata da Holtorff-Koch), per cui è possibile vengano determinati valori falsamente bassi (16).

La sospensione del trattamento con i prodotti di *Radix Rauwolfiae* prima di un intervento chirurgico non assicura necessariamente la stabilità circolatoria durante l'operazione e l'anestesista deve venire informato che il paziente ha precedentemente usato la droga (4, 17, 25).

Cautela viene suggerita nel caso dei pazienti anziani e anche di quelli sofferenti di arteriosclerosi coronarica e cerebrale. Deve essere evitata la somministrazione dei prodotti a base di preparazioni di *Radix Rauwolfiae* a dosi che potrebbero provocare un brusco abbassamento della pressione del sangue (17).

### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

Sono stati condotti nei ratti e nei topi studi di carcinogenesi con la reserpina somministrata a dosi 50 volte superiori a quella media nell'uomo. Gli effetti carcinogeni associati con la somministrazione di reserpina comprendono un incremento dell'incidenza di feocromocitomi midollari surrenalici nei ratti maschi, carcinomi non specificati delle vescicole seminali nei topi maschi e cancro mammario nelle femmine di topo; effetti carcinogeni non sono stati osservati nei ratti femmina (14, 23, 26). Gli studi batteriologici per determinare la mutagenicità della reserpina hanno fornito risultati negativi (16). Il grado di rischio per l'uomo legato all'uso di *Radix Rauwolfiae* è incerto (16, 26-28).

### ***Gravidanza: effetti teratogeni***

La reserpina, il principale alcaloide attivo di *Radix Rauwolfiae*, somministrata per via parenterale ha dimostrato di essere teratogena nei ratti con dosi fino a 2 mg/kg e di avere un effetto embriocida nelle cavie alla dose giornaliera di 0,5 mg (27). Non esistono studi adeguati e ben controllati sulle donne gravide.

### ***Gravidanza: effetti non teratogeni***

Nei neonati di madri trattate con *Radix Rauwolfiae* si sono verificati l'aumento delle secrezioni delle vie respiratorie, congestione nasale, cianosi, ipotermia e anoressia (16, 28, 29). Di conseguenza, l'uso di *Radix Rauwolfiae* non è consigliato durante la gravidanza.

### ***Allattamento***

Gli alcaloidi della rauwolfia sono escreti nel latte. A causa di reazioni avverse potenzialmente gravi nei poppanti, l'uso di *Radix Rauwolfiae* non è consigliato durante l'allattamento.

### ***Uso pediatrico***

Nessuna informazione disponibile concernente la sicurezza e l'efficacia della droga nei bambini (16).

### ***Reazioni avverse***

Sono state osservate le reazioni avverse elencate qui di seguito, ma non esistono dati sufficienti per effettuare una stima della loro frequenza. Le reazioni sono in genere reversibili e scompaiono qualora l'assunzione di *Radix Rauwolfiae* venga interrotta (16, 18).

Sistema cardiovascolare: bradicardia, aritmia, in particolare se la droga viene usata assieme a digitale o chinidina, sintomi anginosi. Raramente possono verificarsi ritenzione di liquidi ed edema nelle persone con malattie vascolari ipertensive, ma la situazione migliora con la cessazione della terapia o con la somministrazione di un diuretico. La vasodilatazione provocata dagli alcaloidi della rauwolfia può sfociare in congestione nasale, vampate, sensazione di caldo e congestione congiuntivale.

Sistema nervoso centrale: gli effetti sul sistema nervoso centrale si manifestano con atrofia del nervo ottico, glaucoma, uveite, sordità e obnubilamento sensorio. Altre reazioni includono depressione, ansia parossistica, incubi, nervosismo, cefalea, vertigini, sonnolenza. Dosi elevate hanno provocato una sindrome parkinsoniana, altre reazioni extrapiramidali e convulsioni.

Sistema gastrointestinale: ipersecrezione e incremento della motilità intestinale, diarrea, vomito, nausea, anoressia e secchezza delle fauci. In casi isolati, emorragia gastrointestinale.

Sistema respiratorio: dispnea, epistassi, congestione nasale.

Ipersensibilità: porpora, prurito, eruzioni.

Altre reazioni avverse: disuria, dolori muscolari, aumento di peso, congestione del seno, pseudolattazione, impotenza o diminuzione della libido, ginecomastia.

## **Posologia**

Polvere, 200 mg frazionati in più dosi giornaliere per 1-3 settimane; dosi di mantenimento, 50-300 mg giornalieri (1). Le dosi delle altre preparazioni devono essere calcolate in conformità. Le dosi di *Radix Rauwolfiae* devono essere basate sul dosaggio raccomandato per gli alcaloidi di *rauwolfia* e devono essere regolate tenendo conto delle necessità e della capacità dei pazienti di tollerarle e aumentandole gradatamente ad intervalli di almeno 10 giorni fra un aumento e l'altro. I pazienti debilitati e geriatrici richiedono dosi degli alcaloidi di *rauwolfia* inferiori a quelle degli altri adulti (18). Gli alcaloidi della *rauwolfia* possono essere somministrati oralmente in una singola dose giornaliera o in due due distinte dosi per giorno (18).

## **Bibliografia**

1. *National formulary XIV*. Washington, DC, National Formulary Board, American Pharmaceutical Association, 1975.
2. *Deutsches Arzneibuch 1996*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
3. *Pharmacopée Française*. Paris, Adrapharma, 1996.
4. Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30<sup>th</sup> ed. London, Pharmaceutical Press, 1993.
5. Hänsel R, Henkler G. *Rauwolfia*. In: Hänsel R et al., eds. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Vol. 6, 5<sup>th</sup> ed. Berlin, Springer-Verlag, 1994: 361-384.
6. Monachino J. *Rauwolfia serpentina*: its history, botany and medical use. *Economic botany*, 1954, 8:349-365.
7. *The Indian pharmaceutical codex. Vol. I. Indigenous drugs*. New Delhi, Council of Scientific & Industrial Research, 1953.
8. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, March 15, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of chemical Abstracts Services).
9. *Quality control methods of medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
10. *Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.

11. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
12. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
13. *Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material*, 2<sup>nd</sup> ed. London, Pharmaceutical Press, 1986.
14. Cieri UR. Identification and estimation of the alkaloids of *Rauwolfia serpentina* by high performance liquid chromatography and thin layer chromatography. *Journal of the Association of Official analytical Chemist*, 1983, 66:867-873.
15. Cieri UR. Determination of reserpine and rescinnamine in *Rauwolfia serpentina* preparations by liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of the Association of Official Analytic Chemist*, 1987, 70:540-546.
16. *Physicians' desk reference*. 45<sup>th</sup> ed. Montvale, NJ, Medical Economics Company, 1991.
17. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 8<sup>th</sup> ed. New York, Pergamon Press, 1990.
18. *American Hospital Formulary Service drug information 94*. Bethesda, MD, American Society of Health System Pharmacists, 1994.
19. Bein HJ. The pharmacology of Rauwolfia. *Pharmacology review*, 1956, 8:435-483.
20. Vakil RJ. A clinical trial of *Rauwolfia serpentina* in essential hypertension. *British heart journal*, 1949, 11:350-355.
21. Wilkins RW, Judson WE. The use of *Rauwolfia serpentina* in hypertensive patients. *New England journal of medicine*, 1953, 248:48-53.
22. Kline NS. Use of *Rauwolfia serpentina* Benth. in neuropsychiatric conditions. *Annals of the New York Academy of Science*, 1954, 59:107-132.
23. Rand MJ, Jurevics H. The pharmacology of Rauwolfia alkaloids. In: Gross F, ed. *Antihypertensive agents*. New York, Spinger-Verlag, 1977:77-159.
24. Howes LG, Louis WJ. Rauwolfia alkaloids (reserpine). In: Ganten D, Mulrow PJ, eds. *Pharmacology of antihypertensive therapeutics*. Berlin, Spinger-Verlag, 1990:263-276.
25. *Physicians' desk reference*, 49<sup>th</sup> ed. Montvale, NJ, Medical Economics Company, 1995.
26. Shapiro S et al. Risk of breast cancer in relation to the use of Rauwofolia alkaloids. *European journal of clinical pharmacology*, 1984, 26:143-146.
27. Weiss RF. *Herbal medicine*. Gothenburg, Sweden, AB Arcanum, 1988.
28. Budnick IS et al. Effect in the new-born infant of reserpine administered ante partum. *American journal of diseases of children*, 1955, 90:286-289.
29. Rogers SF, Reserpine and the new-born infant. *Journal of the American Medical Association*, 1956, 160:1090.

---

# Rhizoma Rhei

## Definizione

Rhizoma Rhei consiste nelle parti ipogee (rizoma e radice) di *Rheum officinale* Baill. o di *R. palmatum* L. (Polygonaceae) (1-7).<sup>1</sup>

## Sinonimi

Nessuno.

## Alcuni nomi comuni

Akar kalembak, Chinese rhubarb, chuông dệp dai hoàng, daioh, daiou, kot nam tao, rawind, Rhabarberwurzel, rhabarbarum, rhubarb, rhubarb de Chine, rhubarb root, turkey rhubarb, ta-huang (8-10).

## Descrizione

Le specie del genere *Rheum* sono piante erbacee perenni che assomigliano al comune rabarbaro dei giardini, da cui si distinguono solo per il minor sviluppo e per la forma della lamina fogliare; la porzione ipogea consiste in un robusto rizoma verticale da cui si diramano alcune radici carnose; la parte aeree consiste, invece, in foglie lungamente picciolate, che in primavera si originano dal rizoma, e in rami fioriferi che portano pannocchie allungate e fogliose, composte da fiori bianco verdastri, bianchi o viola scuro; la lamina fogliare è cordata od orbicolare, intera o grossolanamente dentata (*Rheum officinale*) ovvero palmato-lobata (*R. palmatum*). Il frutto è un achenio oblun-go-ovoidale od orbicolare, con 3 ampie ali membranose e, alla base, i residui del perianzio (9-11).

## Parte utilizzata: rizoma e radici

### Aspetto

L'aspetto del rizoma e delle radici dipende dalla provenienza geografica della pianta (12). La droga reperibile sul mercato si presenta sotto forma di pezzi subcilindrici, tondeggianti, piano-convessi o di forma irregolare, spesso forati, oppure in pezzi a forma di cubo o rettangolo, questi ultimi comunemente noti come "rhubarb fingers" o dita di rabarbaro. Sono duri e moderatamente pesan-

---

<sup>1</sup> Nella Farmacopea Giapponese si trovano anche *Rheum tangutium* Max, *R. coreanum* Nakai, *R. palmatum* L., *R. officinale* Baillou e i loro ibridi (1). *R. emodi* ("rubarbaro indiano") è invece riportata nella Farmacopea Indiana (7).

ti. La superficie esterna è liscia, longitudinalmente corrugata o depressa, di colore bruno giallastro, percorsa da un'alternanza di strie di parenchima bianco-gri-giastro e di raggi midollari bruni o rossastri, con chiazze marroni di sughero e cicatrici ramificate, "punti stellati", dei fasci fibrovascolari delle tracce fogliari. La frattura è irregolare e granulare, con superficie bruno rosata. La superficie trasversale liscia del rizoma presenta una linea cambiale in prossimità della periferia, attraversata dalle linee radiali dei raggi midollari che la percorrono per un breve tratto. L'ampia area delimitata da questo cerchio di raggi midollari contiene fasci vascolari stellati di 2-4 mm di diametro, disposti a formare un cerchio più o meno continuo in *R. palmatum*, oppure distribuiti in modo irregolare in *R. officinale* (9).

### **Proprietà organolettiche**

Odore caratteristico aromatico; sapore amaro e un po' astringente; masticato, scricchiola sotto i denti; colore da giallo-bruno a marrone chiaro (1, 2).

### **Esame microscopico**

In sezione trasversale, il rizoma presenta raggi midollari ondulati dello spessore di 2-4 cellule; lo xilema consiste in una matrice di parenchima legnoso e somiglia al floema ed alle regioni corticali, per il fatto che le sue cellule contengono amido, tannino o grandi grappoli di ossalato di calcio. Sono presenti grandi vasi con inspessimento reticolare, isolati o a piccoli gruppi. Nel parenchima presso la linea cambiale e nel midollo si osservano numerosi fasci fibrovascolari composti ("stellati"), ciascuno dei quali è formato da un piccolo cerchio di fasci collaterali aperti tra loro separati da raggi midollari bruno-giallastri, contenenti derivati antrachinonici. Questi fasci sono diversi dai normali fasci collaterali aperti perché mostrano il floema all'interno e lo xilema all'esterno del cambio. In *R. officinale*, i fasci composti ("punti stellati") sono diffusi in tutto il midollo; invece in *R. palmatum* questi sono per lo più disposti ad anello, i restanti sono distribuiti in ordine sparso all'esterno o all'interno della formazione anulare (1, 2, 9, 13).

### **Droga in polvere**

Il colore della polvere di Rhizoma Rhei varia dall'arancione giallastro cupo al bruno giallastro e diventa rossa in presenza di alcali. All'esame microscopico presenta numerosi granuli amilacei, sferici, semplici o 2-4-composti, di 2-25 µm di diametro; frammenti di trachee non lignificate reticolate e spiralate, vasi e cellule parenchimatiche contenenti granuli di amido o masse di tannino; grandi aggregati di ossalato di calcio a forma di rosetta, delle dimensioni di 30-60 µm, spesso superiori ai 100 µm, talvolta addirittura con un diametro di 190 µm; cellule dei raggi midollari contenenti una sostanza gialla amorfa, insolubile in alcool ma solubile in una soluzione ammoniacale, cui conferisce una colorazione rosa o rossastra; sughero, cellule sclerenchimatiche e fibre assenti (1, 2, 9, 10).



## **Areale di diffusione**

*Rheum officinale* e *R. palmatum* vengono coltivati in Cina (province di Gansu, Sichuan e Quinghai), Corea del Nord e Corea del Sud. In commercio si trovano diversi prodotti (rizoma con o senza radichette, decorticato o no, tagliato in senso trasversale o longitudinale) (9, 12, 14).

## **Tests di identificazione**

Esami macroscopico e microscopico; tests colorimetrici microchimici e cromatografia su strato sottile per evidenziare la presenza di antrachinoni (1-7).

## **Tests di purezza**

### **Microbiologia**

Nei prodotti a base di Rhizoma Rhei, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microrganismi sono i seguenti (15-17). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di  $10^7$ /g; funghi - non più di  $10^5$ /g; *Escherichia coli* - non più di  $10^2$ /g. Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5$ /g o ml; funghi - non più di  $10^4$ /g o ml; enterobatteri e alcuni batteri Gram-negativi - non più di  $10^3$ /g o ml; *Escherichia coli* - 0/g o ml.

### **Materiali organici estranei**

Non più dell'1,0% (2-7).

### **Ceneri totali**

Non più del 12,0% (2, 3).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più del 2,0% (2, 3).

### **Materiali di estrazione solubili in etanolo diluito**

Non meno del 30% (1).

### **Umidità**

Non più del 12% (2, 3).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Di solito, la soglia massima per i residui di aldrina e dieldrina in Rhizoma Rhei è di 0,05 mg/kg (17). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (15) e quelle sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (18).

### Metalli pesanti

Per il piombo e per il cadmio si consiglia di non superare il limite di 10 e 0,3 mg/kg nel prodotto finito (15).

### Tracce di radioattività

Per l'analisi di stronzio 90, iodio 131, cesio 134, cesio 137 e plutonio 239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (15).

### Altri tests di purezza

Tests chimici e per la determinazione dei materiali di estrazione solubili in acqua secondo le norme nazionali.

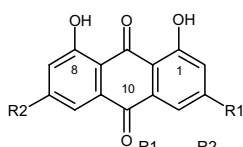
### Tests chimici

Contiene almeno il 2,2% di derivati dell'idrossiantracene calcolati come reina (2, 3). Determinazione quantitativa dei glicosidi idrossiantraceni totali calcolati come reina mediante spettrofotometria (2-7). Per l'analisi quantitativa si può anche ricorrere alla cromatografia liquida ad alta risoluzione (19).

Per l'analisi qualitativa viene utilizzata la cromatografia su strato sottile, che determina la presenza di emodina, fiscione (emodina 3-metil etere), crisofanolo (acido crisofanico), reina e aloe-emodina (2, 3).

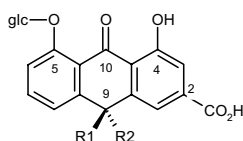
### Principali costituenti chimici

I principali costituenti sono i derivati idrossiantraceni (2-5%), che comprendono i glicosidi dell'emodina, del fiscione, dell'aloë-emodina e del crisofanolo, ma anche di-*O*, *C*-glicosidi di forme monomeriche ridotte (reinosidi A-D) e forme dimeriche ridotte (sennosidi A-F). La presenza di forme ossidate è massima in estate e pressoché nulla in inverno (12). Fino agli anni '50, era ritenuto che l'azione purgativa del rabarbaro fosse dovuta al crisofanolo e ad altri antrachinoni. Attualmente, si ritiene che i principi attivi più importanti siano i sennosidi dimerici A-F (20).

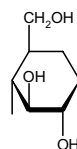


crisofanolo	CH <sub>3</sub>	OH
emodina	OH	CH <sub>3</sub>
fiscione	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
aloë-emodina	CH <sub>2</sub> OH	H
reina *	CO <sub>2</sub> H	H

\* la stessa numerazione che nei reinosidi



	R1	R2
reinoside A	OH	glc **
reinoside B	glc **	OH
reinoside C	H	glc **
reinoside D	glc **	H



\*\* glc =  $\beta$ -D-glucopiranosil

## **Forme farmaceutiche**

La droga essiccata e le preparazioni standardizzate in modo da contenere 10-30 mg di derivati idrossiantraceni per dose (21, 22). Conservare in recipienti ben chiusi e al riparo dalla luce (9, 11).

## **Usi medici**

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Trattamento a breve termine delle stipsi occasionale (20, 23, 24).

### ***Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale***

Nessuno.

### ***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Trattamento dell'ipotensione, per aumentare la vasodilatazione periferica e per impedire la coagulazione del sangue (8, 20).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

Al pari della senna, anche il rabarbaro agisce con un duplice meccanismo: (1) stimolazione della motilità intestinale con aumento della propulsione e della accelerazione del transito (il che a sua volta riduce l'assorbimento di liquidi dalla massa fecale); (2) aumento della permeabilità paracellulare attraverso la mucosa del colon, probabilmente a causa dell'inibizione della Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi o dei canali del cloro (25, 26). Viene in questo modo aumentata l'acqua presente nell'intestino crasso (27). L'azione lassativa è seguita da un effetto astringente, dovuto alla presenza di tannini (11, 12).

### ***Farmacologia clinica***

I principi attivi di *Rhizoma Rhei* sono i glicosidi antrachinonici, i sennosidi A-F e i reinosidi A-D (20). I reinosidi sono simili all'aloina A e B, i principali costituenti catartici dell'aloè. L'azione catartica dei sennosidi e dei reinosidi è limitata all'intestino crasso, con un aumento diretto dell'attività motoria del tratto intestinale (20, 23). Di conseguenza, è raro che il rabarbaro agisca prima di 6 ore dalla somministrazione orale. In alcuni casi, è addirittura necessario attendere 24 ore.

Il meccanismo d'azione è simile a quello degli altri lassativi stimolanti antrachinonici. I sennosidi e i reinosidi vengono idrolizzati dai batteri intestinali, per poi essere ridotti nel metabolita attivo antrone, che esercita un'azione stimolante ed irritante sul tratto gastrointestinale (28). Le preparazioni a base di rabarbaro sono indicate come lassativi occasionali, e vanno evitate nella stipsi cronica. I principi attivi vengono assorbiti in quantità variabili e conferiscono una colorazione bruno-giallastra all'urina, che diventa rosso violacea con l'ag-

giunta di alcali (11). Le preparazioni a base di *Rhizoma Rhei* vengono talvolta usate per controllare la diarrea provocata dalla presenza di sostanze irritanti nell'intestino e ciò per via dell'effetto astringente che si instaura in un secondo momento (11).

### **Tossicità**

I principali sintomi da sovradosaggio sono la comparsa di spasmi e di una grave diarrea, con conseguente perdita di liquidi e di elettroliti (29). Il trattamento deve essere accompagnato da abbondante assunzione di liquidi. Devono essere tenuti sotto controllo gli elettroliti e in particolare il potassio, specialmente nei bambini e negli anziani.

### **Controindicazioni**

I prodotti contenenti *Rhizoma Rhei*, come gli altri lassativi stimolanti, vanno evitati nei pazienti affetti da ostruzione, stenosi o atonia intestinale, disidratazione grave con perdita di acqua e di elettroliti, stipsi cronica. *Rhizoma Rhei* non deve essere somministrato ai pazienti affetti da patologie intestinali di tipo infiammatorio, quali appendicite, malattia di Crohn, colite ulcerosa, sindrome dell'intestino irritabile, nonché ai bambini di età inferiore ai 10 anni. Da evitare l'uso in gravidanza o durante l'allattamento, se non sotto controllo medico e dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici. Come gli altri lassativi stimolanti, *Rhizoma Rhei* è controindicato anche nei pazienti affetti da crampi, coliche, emorroidi, nefrite o altri sintomi addominali di eziologia incerta, quali dolori addominali, nausea o vomito (23, 24).

### **Avvertenze**

I prodotti contenenti *Rhizoma Rhei* vanno usati solo se non si riesce ad ottenere alcun miglioramento intervenendo sulle abitudini alimentari o con i lassativi di volume. I lassativi stimolanti vanno evitati in presenza di dolori addominali, nausea o vomito. La perdita di sangue dal retto o l'assenza di peristalsi nelle 24 ore successive all'assunzione del lassativo possono essere sintomi di una malattia grave (29). Il ricorso non episodico a lassativi stimolanti può rendere l'intestino ancora più pigro (28).

L'uso di lassativi stimolanti per più di 2 settimane richiede il controllo medico. L'uso cronico può provocare pseudomelanososi del colon (innocua) e un aggravamento della stipsi, con dipendenza ed eventuale necessità di ricorrere a dosi sempre maggiori.

L'abuso cronico con diarrea e conseguente perdita di liquidi ed elettroliti (per lo più ipopotassiemia) può provocare albuminuria ed ematuria, con conseguenti disfunzioni cardiache e neuromuscolari. Quest'ultima evenienza si verifica soprattutto nei casi di assunzione concomitante di glicosidi cardiaci (digossina), diuretici, corticosteroidi o della radice di liquirizia (v. al paragrafo "Precauzioni").

## **Precauzioni**

### ***Precauzioni generali***

I lassativi contenenti glicosidi antrachinonici non vanno usati in modo continuativo per più di 1-2 settimane. Esiste infatti il rischio di scompenso elettrolitico (29).

### ***Interazioni con i farmaci***

La diminuzione del tempo di transito intestinale può ridurre l'assorbimento dei farmaci somministrati per via orale (30).

Uno scompenso elettrolitico come quello causato da un aumento della perdita di potassio può potenziare l'azione dei glicosidi cardiotonici (digitale, strofanto). L'esistenza di ipopotassiemia dovuta ad un abuso prolungato di lassativi può potenziare l'azione dei farmaci usati per il trattamento delle aritmie cardiache come la chinidina, che agisce sui canali del potassio modificando il ritmo sinusale. L'uso concomitante di altri farmaci o piante che provocano ipopotassiemia, come i diuretici tiazidici, i corticosteroidi e la radice di liquirizia, può aggravare ulteriormente lo scompenso elettrolitico (22).

### ***Interazioni con i farmaci e con i test di laboratorio***

I metaboliti antranoidi possono anche non essere rintracciabili impiegando le metodiche analitiche standard. Di conseguenza, la determinazione dell'escrezione fecale può non essere affidabile (31). L'escrezione urinaria di alcuni metaboliti antranoidi può modificare il colore dell'urina. Questo fenomeno, pur essendo clinicamente irrilevante, può essere la causa di falsi positivi in caso di determinazione dell'urobilinogeno urinario e degli estrogeni con il test di Kober (30).

### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

Non sono disponibili dati sulla cancerogenicità di Rhizoma Rhei. Nonostante sia stata ipotizzata la possibilità di una correlazione tra l'abuso cronico di lassativi contenenti antranoidi e il cancro coloretale, non esiste dimostrazione dell'esistenza di un nesso causale tra i due fenomeni (32, 33).

### ***Gravidanza: effetti teratogeni***

Gli effetti teratogeni di Rhizoma Rhei non sono stati studiati.

### ***Gravidanza: effetti non teratogeni***

Le donne gravide devono evitare di usare i prodotti contenenti Rhizoma Rhei a causa della loro marcata azione sull'intestino crasso e dell'inesistenza di adeguati studi tossicologici (28).

### ***Allattamento***

I metaboliti antranoidi vengono eliminati nel latte materno. Rhizoma Rhei non deve quindi essere usato durante l'allattamento non essendo disponibili sufficienti dati per poter valutarne i potenziali effetti farmacologici sui neonati allattati al seno (28).

### **Uso pediatrico**

L'uso di Rhizoma Rhei è controindicato nei bambini di età inferiore ai 10 anni.

### **Reazioni avverse**

Una singola dose può essere sufficiente per provocare dolori crampiformi al tratto gastrointestinale, con conseguente necessità di ridurre il dosaggio. Le dosi eccessive possono causare dolori e spasmi addominali simili a coliche e l'emissione di feci acquose e sottili (31).

L'abuso cronico di lassativi stimolanti contenenti antrachinoni può essere la causa di epatite (34). L'abuso per tempi prolungati dei lassativi rischia di provocare alterazioni del bilancio elettrolitico (ipopotassiemia, ipocalcemia), acidosi metabolica, malassorbimento, calo ponderale, albuminuria ed ematuria (31, 35, 36). L'uso ripetuto di lassativi stimolanti può aggravare stati di debolezza e l'ipotensione ortostatica nei pazienti più anziani (31). L'uso massiccio può provocare aldosteronismo secondario al danneggiamento dei tubuli renali. Inoltre, sono state osservate steatorrea e gastroenteropatia con perdita di proteine e ipoalbuminemia a seguito dell'abuso di lassativi (37). È stata osservata pigmentazione melanotica della mucosa del colon (*pseudomelanosis coli*) in individui che sono ricorsi a lassativi antrachinoninici per periodi prolungati di tempo (29, 35). Questa pigmentazione non è clinicamente pericolosa e normalmente scompare nel giro di 4-12 mesi dopo la sospensione del trattamento (30, 35). Esistono dati contraddittori riguardo ad altri effetti tossici, come il danno neuronale-intestinale provocato da un uso prolungato (35).

### **Posologia**

La dose individuale corretta consiste nel quantitativo minimo necessario per produrre feci morbide. La dose media è di 0,5-1,5 g di droga allo stato secco o in decotto; le preparazioni, standardizzate ad un contenuto di 10-30 mg di derivati idrossiantraceni devono essere solitamente assunte prima di coricarsi (21, 22, 28).

### **Bibliografia**

1. *The pharmacopoeia of Japan XII*. Tokyo. The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1991
2. *European Pharmacopoeia*, 2<sup>nd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1995.
3. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapharma, 1996.
4. *British Pharmacopoeia*. London, Her Majesty's Stationary Office, 1988.
5. *Deutsches Arzneibuch 1996*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996
6. *Pharmacopoeia helvetica VII*. Berne, Département fédéral de l'intérieur, 1994.
7. *Pharmacopoeia of India*. New Delhi, the Controller of Publications, 1985.
8. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, March 15, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of chemical Abstracts Services).

9. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakinston, 1950.
10. *Vietnam materia medica*. Hanoi, Misistry of Health, 1972.
11. *The Indian Pharmaceutical codex. Vol. 1. Indigenous drugs*. New Delhi, Council of Scientific & Industrial Research, 1953.
12. Bruneton J, *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
13. Jackson BP, Snowden DW. *Atlas of mycrosopy of medicinal plants, culinary herbs and spice*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1990.
14. Tyler VE, Brady RL, Robberts JE, eds. *Pharmacognosy*, 9<sup>th</sup> ed Philadelphia, Lee & Febiger, 1988.
15. *Quality control methods of medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
16. *Deutsches, Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apoteker Verlag, 1996.
17. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
18. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
19. Sagara K, Hoshima T, Yoshida T. Rapid and simple determination of sennosides A and B in Rhei Rhizoma by ion-pair high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography*, 1987, 403:253-261.
20. Nishioka I. Biological activities and the active components of rhubarb. *International journal of Oriental medicine*, 1991, 16:193-212.
21. Bradley PR, ed. *British herbal compendium, Vol. 1*. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992.
22. German Commission E monograph, Rhei radix. *Bundesanzeiger*, 1993, 133:21 July.
23. Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30<sup>th</sup> ed. London, Pharmaceutical Press, 1993:903.
24. Bisset NG. *Max Wichtl's herbal drugs & phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
25. Leng-Peschlow E. Dual effect of orally administered sennosides on large intestine transit and fluid absorption in the rat. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1986, 36:230-236.
26. Yamauchi K et al. Suppression of the purgative action of rhein anthrone, the active metabolite of sennosides A and B, by calcium channel blockers, calmodulin antagonist and indomethacin. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl. 1):22-31.
27. de Witte P. Metabolism and pharmacokinetics of anthranoids. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl. 1):86-97.
28. *Physicians desk reference*, 49<sup>th</sup> ed., Montvale, NJ, Medical Economics Company, 1995.
29. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 8<sup>th</sup> ed. New York, McGraw Hill, 1990.
30. *United States pharmacopoeia, drug information*. Rockville, MD, US Pharmacopeial Convention, 1992.
31. *American Hospital formulary service*. Bedhesta, MD, American Society of Hospital Pharmacists, 1990.
32. Siegers CP. Anthranoid laxative and colorectal cancer. *Trends in pharmacological sciences*, 1992, 13:229-231.
33. Patel PM et al. Anthraquinone laxatives and human cancer. *Postgraduate medical journal*, 1989, 65:216-217.
34. Beuers U, Spengler U, Pape GR. Hepatitis after chronic abuse of senna. *Lancet*, 1991, 337:472.

35. Muller-Lissner SA. Adverse effects of laxatives: facts and fiction. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl. 1):138-145.
36. Godding EW. Therapeutics of laxative agents with special reference to the anthraquinones. *Pharmacology*, 1976, 14(Suppl. 1):78-101.
37. Heizer WD et al. Protein-losing gastroenteropathy and malabsorption associated with factitious diarrhoea. *Annals of internal medicine*, 1968, 68:839-852.



---

# Folium Sennae

## Definizione

Folium Sennae consiste nelle foglioline essiccate di *Cassia senna* L. (Fabaceae).<sup>1</sup>

## Sinonimi

Le Fabaceae sono chiamate anche Leguminosae.

Pur se diverse Farmacopee riconoscano *Cassia acutifolia* Delile e *C. angustifolia* Vahl come due specie distinte (1-8), queste sono botanicamente considerate sinonimi della stessa e unica specie *Cassia senna* L. (9).

## Alcuni nomi comuni

Alexandria senna, Alexandrian senna, cassia, eshrid, falajin, fan xie ye, filaskon maka, hindisana, illesko, Indian senna, ma khaam khaek, makhaam khaek, mecca senna, msahala, nelaponna, nelatangedu, nilavaka, nilavirai, nubia senna, rinji, sanai, sand hijazi, sanjerehi, sen de alejandria, sen de la india, senna makki, senna, senamikki, sennae folium, sona-mukhi, Tinnevelly senna, true senna (3, 10-14).

## Descrizione

Piccolo arbusto, alto fino a 1,5 m, con foglie paripennate composte da 3-7 copie di foglioline di forma stretta o arrotondata e di colore dal verde chiaro al verde giallastro. Fiori tetraciclici, pentameri e zigomorfi con calice quinconciabile, corolla di petali gialli venati di bruno, preflorazione imbricata ascendente e androceo parzialmente staminodiale. Il frutto è un baccello deiscente largamente ellittico, pressoché reniforme, appiattito, pergamenaceo, lungo 4-7 cm e largo 2 cm, con 6-10 semi (11, 14, 15).

---

<sup>1</sup> Nella Farmacopea del Mali figura *Cassia italica* Mill.

## **Parte utilizzata: foglioline**

### **Aspetto**

Macroscopicamente, le foglioline sono di lanceolate od ovato-lanceolate, asimmetriche alla base, con margine intero, apice acuto-mucronato e picciolletto breve e robusto; talvolta frammentate; lunghe 1,5-5 cm e larghe 0,5-1,5 cm, finemente pubescenti per peli appressati più numerosi sulla pagina inferiore (1-7).

### **Proprietà organolettiche**

Colore da giallo sbiadito a verde oliva chiaro (1, 2). Odore caratteristico, sapore dapprima mucillaginoso, poi leggermente amaro (1, 3).

### **Esame microscopico**

Epidermide con cellule poligonali contenenti mucillagine; tricomi unicellulari a parete inspessita, lunghi fino a 260  $\mu\text{m}$ , leggermente arcuati alla base, verrucosi; stomi paracitici su entrambe le pagine; un unico strato di tessuto a palizzata al di sotto dell'epidermide; gruppi di cristalli di ossalato di calcio distribuiti in tutto il tessuto lacunoso; fibre sclerenchimatiche sulla superficie adassiale e un gruppo di fibre sclerenchimatiche a forma di grondaia e contenenti cristalli prismatici di ossalato di calcio sul lato abassiale (1).

### **Droga in polvere**

Polvere di colore da verde chiaro a giallo verdastro. Cellule epidermiche poligonali con stomi paracitici. Tricomi unicellulari, conici, a parete verrucosa, isolati o attaccati a frammenti di epidermide. Frammenti di fasci fibrovascolari con una guaina cristallina contenente prismi di ossalato di calcio. Grappoli di cristalli isolati o localizzati in frammenti di parenchima (2, 3).

### **Areale di diffusione**

Pianta originaria dell'Africa tropicale. Cresce spontanea in prossimità del Nilo da Assuan a Kordofan, nella penisola arabica, in India e in Somalia (15). È coltivata in India, Pakistan e Sudan (11, 12, 14, 15).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico e microscopico, analisi microchimiche (1-6), cromatografia su strato sottile per evidenziare la presenza dei caratteristici sennosidi (sennosidi A-D) (3-5).

### **Tests di purezza**

#### **Microbiologia**

La ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microrganismi sono i seguenti (16-18). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di  $10^7/\text{g}$ ; muffe e lieviti - non più di  $10^5/\text{g}$ ;

*Escherichia coli* - non più di  $10^2$ /g; altri enterobatteri - non più di  $10^4$ /g. Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5$ /g; muffe e lieviti - non più di  $10^4$ /g; *Escherichia coli* - 0/g; altri enterobatteri - non più di  $10^3$ /g.

**Materiali organici estranei**

Non più del 2,0% di steli (1) e non più dell'1,0% di altri materiali organici estranei (1, 4, 8).

**Ceneri totali**

Non più del 12% (5).

**Ceneri insolubili negli acidi**

Non più del 2,0% (1, 8).

**Materiali di estrazione solubili in acqua**

Almeno il 3% (1).

**Umidità**

Non più del 10% (6).

**Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Di solito, la soglia massima per i residui di aldrina e dieldrina in *Folium Sennae* è di 0,05 mg/kg (18). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (16) e quelle sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (19).

**Metalli pesanti**

Per il piombo e per il cadmio si consiglia di non superare il limite di 10 e 0,3 mg/kg nel prodotto finito (16).

**Tracce di radioattività**

Per l'analisi di stronzio 90, iodio 131, cesio 134, cesio 137 e plutonio 239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (16).

**Altri tests di purezza**

Tests chimici e tests per i materiali di estrazione solubili in alcool secondo le norme nazionali.

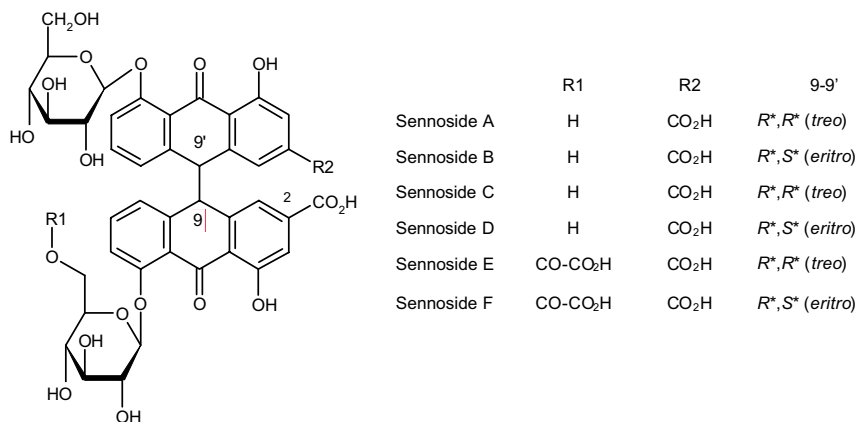
**Tests chimici**

Contiene almeno il 2,5% di glicosidi idrossiantraceni calcolati come sennoside B (1, 4, 5). Per la determinazione quantitativa viene usata la spettrofotometria (1, 4-8) e la cromatografia liquida ad alta risoluzione (20).

Per l'analisi qualitativa dei sennosidi A e B viene invece usata la cromatografia su strato sottile (3-5).

## Principali costituenti chimici

Folium Sennae contiene una famiglia di glicosidi idrossiantraceni. Quelli presenti in quantità maggiori sono i sennosidi A e B. Si riscontrano anche piccole quantità di aloe-emodina e 8-glucosidi della reina, mucillagine, flavonoidi e precursori del naftalene (15).



## Forme farmaceutiche

La droga, la polvere, l'infuso orale e gli estratti (liquidi o solidi) standardizzati nei sennosidi A e B (15, 21, 22). Conservare in recipienti ben chiusi, al riparo dalla luce e dall'umidità (1-8).

## Usi medicinali

### Usi avvalorati da dati clinici

Trattamento a breve termine della stipsi occasionale (21-25).

### Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Nessuno.

### Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Come espettorante, vulnerario, antidissenterico e carminativo; per il trattamento della gonorrea, delle malattie della cute, della dispepsia, della febbre e delle emorroidi (11, 23, 25).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

L'azione di *Folium Sennae* è principalmente dovuta ai glucosidi idrossiantraceni, in particolare ai sennosidi A e B. Questi glucosidi con legame  $\beta$  sono secretagoghi che incrementano la secrezione dei liquidi, oltre ad influenzare in modo specifico la motilità intestinale e a migliorare il transito nel colon. Non essendo assorbiti nell'intestino tenue, vengono trasformati in derivati attivi (reina-antrone) dai batteri dell'intestino crasso. Il loro meccanismo d'azione è duplice: (1) effetto sulla motilità dell'intestino crasso (stimolazione delle contrazioni peristaltiche ed inibizione delle contrazioni locali) con accelerazione del transito colonico e riduzione dell'assorbimento dei liquidi; (2) influenza sull'assorbimento e la secrezione dei liquidi e degli elettroliti da parte del colon (stimolazione della produzione di muco e della secrezione di cloro attivo) con aumento della secrezione di liquidi (24, 25).

### ***Farmacologia clinica***

Solitamente, la senna ha bisogno di 8-10 ore per agire. Di conseguenza, va assunta la sera (24). L'azione dei sennosidi aumenta la risposta agli stimoli fisiologici del cibo e dell'attività fisica, senza interferire con essi (24). I sennosidi eliminano la grave stipsi di cui soffrono i pazienti gravemente colpiti da sindrome dell'intestino irritabile (26). A dosi terapeutiche, non interferiscono con gli usuali orari di defecazione ed ammorbidiscono notevolmente le feci (24). Inoltre, accelerano significativamente il transito intestinale (27) e migliorano la peristalsi con aumento del peso delle feci e della massa batterica (24, 28). Essendo il colon il loro specifico sito d'azione, i sennosidi sono scarsamente assorbiti nel tratto superiore dell'apparato gastrointestinale (29).

### ***Tossicità***

I principali sintomi da sovradosaggio sono la comparsa di spasmi e di una grave diarrea, con conseguente perdita di liquidi e di elettroliti. La somministrazione della droga deve essere quindi accompagnata dall'abbondante assunzione di liquidi. Gli elettroliti devono essere tenuti sotto controllo e in particolare il potassio, specialmente nei bambini e negli anziani.

### **Controindicazioni**

Come nel caso degli altri lassativi stimolanti, la droga è controindicata nei pazienti affetti da ileo, ostruzione intestinale, stenosi o atonia intestinale, da sintomi addominali di eziologia incerta, da colonopatie infiammatorie, da appendicite, da dolori addominali di origine ignota, da gravi stati di disidratazione con perdita di acqua e di elettroliti, da stipsi cronica (21, 30). *Folium Sennae* non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore ai 10 anni.

## **Avvertenze**

I lassativi stimolanti devono essere evitati in presenza di dolori addominali, nausea o vomito. La perdita di sangue dal retto o l'assenza di peristalsi dopo l'uso del lassativo possono essere i sintomi di una grave malattia (31). L'abuso cronico, con diarrea e con la conseguente perdita di liquidi e di elettroliti, può provocare dipendenza e il bisogno di dosi sempre maggiori, alterazioni del bilancio dell'acqua e degli elettroliti (p. es., ipopotassiemia), atonia del colon con compromissione della sua funzionalità, albuminuria ed ematuria (29, 32).

L'uso di lassativi stimolanti per più di 2 settimane è consentito solo sotto controllo medico.

L'uso cronico può essere causa di *pseudomelanosis coli* (un fenomeno non pericoloso).

L'ipopotassiemia può provocare disfunzioni cardiache e neuromuscolari, soprattutto in caso di assunzione concomitante di glicosidi cardiaci (digossina), diuretici, corticosteroidi o radice di liquirizia (29).

## **Precauzioni**

### ***Precauzioni generali***

L'uso per più di 2 settimane richiede la supervisione del medico (21, 31).

### ***Interazioni con farmaci***

La diminuzione del tempo di transito intestinale può ridurre l'assorbimento dei farmaci somministrati oralmente (32, 33).

La maggior perdita di potassio può amplificare l'azione dei glicosidi cardiotonici (digitale, strofanto). L'ipopotassiemia dovuta all'abuso prolungato di lassativi può potenziare l'azione dei farmaci usati nel trattamento delle aritmie cardiache, come la chinidina, che agisce sui canali del potassio inducendoli a cambiare il ritmo sinusale. L'uso concomitante di altri farmaci o piante che inducono ipopotassiemia, come i diuretici tiazidici, gli adrenocorticosteroidi e la radice di liquirizia, può aggravare ulteriormente lo scompenso elettrolitico (21, 22).

### ***Interazioni con farmaci e con tests di laboratorio***

La modificazione del colore delle urine dovuto ai metaboliti antranoidi può produrre falsi positivi quando vengono determinati l'urobilinogeno urinario e gli estrogeni con il metodo di Kober (32).

### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

Allo stato attuale, non sono stati segnalati effetti genotossici *in vivo* (34-37). Nonostante sia stata ipotizzata la possibilità di una correlazione tra l'abuso cronico di lassativi contenenti antranoidi e il cancro coloretale, non esiste dimostrazione dell'esistenza di un nesso causale tra i due fenomeni (38-40).

### **Gravidanza: effetti teratogeni**

L'uso in gravidanza deve essere limitato ai casi in cui i lassativi a base di fibre o il cambiamento delle abitudini alimentari sono risultati inefficaci (41).

### **Allattamento**

L'uso durante l'allattamento deve essere sconsigliato a causa della mancanza di sufficienti dati sull'escrezione di metaboliti nel latte materno (21). Piccoli quantitativi di metaboliti attivi (reina) passano nel latte materno; ciononostante, non è stato riscontrato alcun effetto lassativo sui neonati allattati al seno (21).

### **Uso pediatrico**

Controindicato nei bambini di età inferiore ai 10 anni (21).

### **Altre avvertenze**

Non sono disponibili dati su effetti teratogeni in gravidanza.

### **Reazioni avverse**

La senna può provocare lievi dolori addominali, come crampi o coliche (21, 22, 33). È stato descritto un solo caso di epatite come conseguenza di uso cronico (42). L'uso prolungato può provocare *pseudomelanosis coli*, con pigmentazione dei macrofagi della sottomucosa. Questo fenomeno clinicamente non pericoloso scompare con l'interruzione del trattamento (33, 43, 44).

L'abuso a lungo termine dei lassativi comporta il rischio di alterazioni del bilancio elettrolitico (ipopotassiemia, ipocalcemia), di acidosi metabolica o di alcalosi, di malassorbimento, di calo ponderale, di albuminuria e di ematuria (21, 22, 33). L'uso ripetuto dei lassativi stimolanti può esacerbare uno stato di debolezza e l'ipotensione ortostatica in pazienti più anziani (21, 33). Esistono dati contraddittori riguardo ad altri effetti tossici, come il danno neuronale-intestinale provocato da un uso prolungato (45-54).

### **Posologia**

La dose individuale corretta è il quantitativo minimo necessario per produrre feci morbide (21). Polvere: 1-2 g di foglie al momento di coricarsi (11). Adulti e bambini di età superiore ai 10 anni: la dose giornaliera standardizzata è equivalente a 10-30 mg di sennosidi (sennoside B) assunti la sera.

### **Bibliografia**

1. *The international pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Vol. 3 *Quality specifications*. Geneva, World Health Organization, 1988.
2. *The United States Pharmacopoeia XXIII*. Rockville, MD, US Pharmacopoeial Convention, 1996.
3. *African pharmacopoeia*, 1<sup>st</sup> ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
4. *British pharmacopoeia*. London, Her Majesty's Stationery Office, 1988.
5. *European pharmacopoeia*, 2<sup>nd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1995.

6. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed.). Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 1992.
7. *Deutsches Arzneibuch 1996*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
8. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapparm, 1996.
9. Brenan JPM. New noteworthy Cassia from tropical Africa. *Kew bulletin*, 1958, 13:231-252.
10. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, March 15, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of chemical Abstracts Services).
11. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakinston, 1950.
12. *Medicinal plants of India, Vol. 1*. New Delhi, Indian Council of Medical Research, 1976.
13. Huang KC. *The pharmacology of Chinese herbs*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
14. Farnsworth NR, Bunyapraphatsara N, eds. *Thai medicinal plants*. Bangkok, Prachachon, 1992.
15. Bruneton J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
16. *Quality control methods of medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
17. *Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
18. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
19. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
20. Deuz Pet al. Comparison between high-performance thin-layer chromatography-fluorometry and high-performance liquid chromatography for the determination of sennosides A and B in Senna (*Cassia* sp). pods and leaves. *Journal of chromatography*, 1984, 303:391-395.
21. Core-SPC for Sennae Folium. *Coordinated review of monographs on herbal remedies*. Brussels, European Commission, 1994.
22. German Commission E Monograph, Senna folium. *Bundesanzeiger*, 1993, 133:21 July.
23. Leng-Peschlow E. Dual effect of orally administered sennosides on large intestine transit and fluid absorption in the rat. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1986, 38:606-610.
24. Godding EW. Laxatives and the special role of Senna. *Pharmacology*, 1988, 36 (Suppl. 1):230-236.
25. Bradley PR, ed. *British herbal compendium, Vol. 1*. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992.
26. Waller SL, Misiewicz JJ. Prognosis in the irritable-bowel syndrome. *Lancet*, 1969, ii:753-756.
27. Ewe K, Ueberschaer B, Press AG. Influence of senna, fibre, and fibre + senna on colonic transit in loperamide-induced constipation. *Pharmacology*, 47(Suppl. 1):242-248.
28. Stephen AM, Wiggins HS, Cummings JH. Effect of changing transit time on colonic microbial metabolism in man. *Gut*, 1987, 28:610.
29. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 9<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill, 1996.
30. *Physicians' desk reference*, 49<sup>th</sup> ed. Montvale, NJ, Medical Economics Company, 1995.



31. *American hospital formulary service*. Bethesda, MD, American Society of Hospital Pharmacists, 1990.
32. *United States pharmacopeia, drug information*. Rockville, MD, US Pharmacopeial Convention, 1992.
33. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30<sup>th</sup> ed. London, Pharmaceutical Press, 1993.
34. Heidemann A, Mitenburger HG, Mengs U. The genotoxicity of Senna. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl. 1):178-186.
35. Tikkanen L et al. Mutagenicity of anthraquinones in the *Salmonella* preincubation test. *Mutation research*, 1983, 116:297-304.
36. Westendorf et al. Mutagenicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones. *Mutation research*, 1990, 240:1-12.
37. Sanders D et al. Mutagenicity of crude Senna and Senna glycosides in *Salmonella typhimurium*. *Pharmacology and toxicology*, 1992, 71:165-172.
38. Lyden-Sokolowsky A, Nilsson A, Sjoberg P. Two-year carcinogenicity study with sennosides in the rat: emphasis on gastrointestinal alterations. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl. 1):209-215.
39. Kune GA. Laxative use not a risk for colorectal cancer: data from the Melbourne colorectal cancer study. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1993, 31:140-143.
40. Siegers CO. Anthranoid laxatives and colorectal cancer. *Trends in pharmacological sciences*, 1992, 13:229-231.
41. Lewis JH et al. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *American journal of gastroenterology*, 1985, 80:912-923.
42. Beuers U, Spengler U, Pape GR. Hepatitis after chronic abuse of Senna. *Lancet*, 1991, 337:472.
43. Loew D. Pseudomelanosis coli durch Anthranoide. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1994, 16:312-318.
44. Müller-Lissner SA. Adverse effects of laxatives: facts and fiction. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl. 1):138-145.
45. Godding EW. Therapeutics of laxative agents with special reference to the anthraquinones. *Pharmacology*, 1976, 14(Suppl. 1):78-101.
46. Dufour P, Gendre P. Ultrastructure of mouse intestinal mucosa and changes observed after long term anthraquinone administration. *Gut*, 1984, 25:1358-1363.
47. Dufour P et al. Tolérance de la muqueuse intestinale de la souris à l'ingestion prolongée d'une poudre de sené. *Annals pharmaceutiques française*, 1983, 41(6):571-578.
48. Kienan JA, Heinicke EA. Sennosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. *Neurosciences*, 1989, 30(3):837-842.
49. Riemann JF et al. Ultrastructural changes of colonic mucosa in patients with chronic laxative misuse. *Acta hepato-gastroenterology*, 1978, 25:213-218.
50. Smith BA. Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse. *Gut*, 1968, 9:139-143.
51. Riemann JF et al. The fine structure of colonic submucosal nerves in patients with chronic laxative abuse. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1980, 15:761-768.
52. Rieken EO et al. The effect of an anthraquinone laxative on colonic nerve tissue: a controlled trial in constipated women. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1990, 28:660-664.
53. Riemann JF, Schmidt H. Ultrastructural changes in the gut autonomic nervous system following laxative abuse and in other conditions. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1982, 71(Suppl.):111-124.
54. Krishnamuri S et al. Severe idiopathic constipation is associated with a distinctive abnormality of the colonic myenteric plexus. *Gastroenterology*, 1985, 88:26-34.

---

# Fructus Sennae

## Definizione

Fructus Sennae consiste nei frutti maturi essiccati di *Cassia senna* L. (Fabaceae).<sup>1</sup>

## Sinonimi

Le Fabaceae sono chiamate anche Leguminosae.

Molte Farmacopee descrivono *Cassia acutifolia* Delile e *C. angustifolia* Vahl come due specie distinte (1), note rispettivamente con il nome di senna alessandrina e di senna di Tinnevely (2-7). Tuttavia, i due nomi sono botanicamente considerati sinonimi della stessa e unica specie *Cassia senna* L. (1).

## Alcuni nomi comuni

Alexandria senna, Alexandrian senna, cassia, eshrid, falajin, fan xie ye, filaskon maka, hindisana, illesko, Indian senna, ma khaam khaek, makhaam khaek, Mecca senna, msahala, nelaponna, nelatangedu, nilavaka, nilavirai, nubia senna, rinji, sanai, sand hijazi, sanjerehi, sen de Alejandria, sen de la India, senna makki, senna, senna pod, senamikki, sona-mukhi, Tinnevely senna, true senna (8-11).

## Descrizione

Piccolo arbusto, alto fino a 1,5 m, con foglie paripennate composte da 3-7 copie di foglioline di forma stretta o arrotondata e di colore dal verde chiaro al verde giallastro. Fiori tetraciclici, pentameri e zigomorfi con calice quinconciabile, corolla di petali gialli venati di bruno, preflorazione imbricata ascendente e androceo parzialmente staminodiale. Il frutto è un baccello deiscente largamente ellittico, pressoché reniforme, appiattito, pergamenaceo, lungo 4-7 cm e largo 2 cm, con 6-10 semi (11, 14, 15).

## Parte utilizzata: frutto maturo essiccato

### Aspetto

Fructus Sennae assomiglia a delle foglie, con baccelli sottili ed appiattiti, di colore variabile dal verde giallastro al bruno giallastro con area centrale bruno scura, oblonghi o reniformi. Il frutto è di colore variante dal verde chiaro al verde grigiastro, lungo 3,5-6,0 cm e largo 1,4-1,8 cm, a un'estremità presenta una punta

---

<sup>1</sup> Nella Farmacopea del Mali figura *Cassia italica* Mill.

costituita dal residuo dello stilo e contiene 6-10 semi obovati, di colore dal verde al bruno pallido, con rugosità longitudinali rilevate sulla testa (2).

### **Proprietà organolettiche**

Colore variante dal verde chiaro, al bruno e al nero grigiastro (2, 3); odore caratteristico; sapore prima mucillaginoso, poi leggermente amaro (2).

### **Esame microscopico**

Epicarpo costituito da cellule isodiametriche con spessa cuticola, talvolta con stomi di tipo anomocitico o paracitico e con rari tricomi unicellulari e verrucosi; ipoderma con cellule collechimatiche; mesocarpo con tessuto parenchimatrico contenente uno strato di prismi di ossalato di calcio; endocarpo costituito da fibre a pareti inspessite, quasi perpendicolari all'asse longitudinale del frutto, ma con le fibre interne che formano un angolo obliquo con l'asse longitudinale o a esso parallele.

Il seme presenta uno strato subepidermico di cellule a palizzata con pareti esterne inspessite; l'endosperma ha cellule poliedriche con pareti mucillaginosose (2).

### **Droga in polvere**

La polvere è bruna; epicarpo con cellule poligonali e con un piccolo numero di tricomi verrucosi e conici e talvolta con stomi anomocitici o paracitici; due strati di fibre incrociate accompagnate da una guaina cristallina di prismi di ossalato di calcio; caratteristiche cellule a palizzata nel seme e cellule stratificate nell'endosperma; gruppi e prismi di ossalato di calcio (4).

### **Areale di diffusione**

Pianta originaria dell'Africa tropicale. Cresce spontanea in prossimità del Nilo da Assuan a Kordofan, nella Penisola Arabica, in India e in Somalia (12, 13). Viene coltivata in India, Pakistan e Sudan (8, 9, 11-14).

### **Tests di identificazione**

Esame macroscopico, esame microscopico e analisi microchimiche (2-7), cromatografia su strato sottile per evidenziare la presenza dei caratteristici sennosidi (sennosidi A-D).

### **Tests di purezza**

#### **Microbiologia**

Nei prodotti contenenti Fructus Sennae, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microrganismi sono i seguenti (15-17). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di  $10^7/g$ ; muffe e lieviti - non più di  $10^5/g$ ; *Escherichia coli* - non più di  $10^2/g$ ; altri enterobatteri - non più di  $10^4/g$ . Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5/g$  o ml; muffe e lieviti - non più di  $10^4/g$  o ml; *Escherichia coli* -  $0/g$  o ml; altri enterobatteri - non più di  $10^3/g$  o ml.

### **Materiali organici estranei**

Non più dell'1% (2).

### **Ceneri totali**

Non più del 6% (3).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più del 2,0% (2, 4, 5).

### **Materiali di estrazione solubili in acqua**

Almeno il 25% (2).

### **Umidità**

Non più del 12% (5).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Di solito, la soglia massima per i residui di aldrina e dieldrina in Fructus Sennae è di 0,05 mg/kg (17). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (15) e quelle sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (18).

### **Metalli pesanti**

Per il piombo e per il cadmio, viene consigliato non debbano superare il limite di 10 e 0,3 mg/kg nel prodotto finito (15).

### **Tracce di radioattività**

Per l'analisi di stronzio 90, iodio 131, cesio 134, cesio 137 e plutonio 239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (15).

### **Altri tests di purezza**

Tests chimici e tests per i materiali di estrazione solubili in alcool secondo le norme nazionali.

### **Tests chimici**

Contiene almeno il 2,2% di glicosidi idrossiantraceni calcolati come sennoside B (2-7). Per l'analisi quantitativa vengono impiegati metodi spettrofotometrici (2, 5-7) e la cromatografia liquida ad alta risoluzione (19).

Per l'analisi qualitativa dei sennosidi A e B (3-5) viene usata la cromatografia su strato sottile.

### **Principali costituenti chimici**

Fructus Sennae contiene una famiglia di glicosidi idrossiantraceni. Quelli presenti in quantità maggiori sono i sennosidi A e B (per la struttura, vedi pagina 244). Si

riscontrano anche piccole quantità di aloe-emodina e di 8-glucosidi della reina, mucillagine, flavonoidi e precursori del naftalene (12, 13, 20).

### **Forme farmaceutiche**

Droga, polvere, infuso orale ed estratti (liquidi o solidi) standardizzati nei sennosidi A e B (12, 20, 21). Conservare in recipienti ben chiusi, al riparo dalla luce e dall'umidità (2-7).

### **Usi medicinali**

#### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Trattamento a breve termine della stipsi occasionale (21-25).

#### ***Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale***

Nessuno.

#### ***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Come espettorante, vulnerario, antidissenterico e carminativo; per il trattamento della gonorrea, delle malattie della pelle, della dispepsia, della febbre e delle emorroidi (11, 23, 25).

### **Farmacologia**

#### ***Farmacologia sperimentale***

L'azione di *Fructus Sennae* è principalmente dovuta ai glucosidi idrossiantrace-nici, in particolare ai sennosidi A e B. Questi glucosidi con legame  $\beta$  sono secretagoghi che incrementano la secrezione naturale dei liquidi, oltre ad influenzare in modo specifico la motilità intestinale e a migliorare il transito. Non essendo assorbiti nell'intestino tenue, vengono trasformati in derivati attivi (reina-antrone) dai batteri dell'intestino crasso. Il loro meccanismo d'azione è duplice: (1) effetto sulla motilità dell'intestino crasso (stimolazione delle contrazioni peristaltiche ed inibizione delle contrazioni locali) con accelerazione del transito colonico e riduzione dell'assorbimento dei liquidi; (2) influenza sull'assorbimento e la secrezione dei liquidi e degli elettroliti da parte del colon (stimolazione della produzione di muco e della secrezione di cloro attivo) con aumento della secrezione di liquidi (24, 25).

#### ***Farmacologia clinica***

Solitamente, la senna ha bisogno di 8-10 ore per agire. Di conseguenza, va assunta la sera (24). L'azione dei sennosidi aumenta la risposta agli stimoli fisiologici del cibo e dell'attività fisica, senza interferire con essi (24). I sennosidi eliminano la grave stipsi di cui soffrono i pazienti gravemente colpiti da sindrome dell'intestino irritabile (26). A dosi terapeutiche, non interferiscono con gli usuali orari di defecazione ed ammorbidiscono notevolmente

le feci (24). Inoltre, accelerano significativamente il transito intestinale (27) e migliorano la peristalsi con aumento del peso delle feci e della massa batterica (24, 28). Essendo il colon il loro specifico sito d'azione, i sennosidi sono scarsamente assorbiti nel tratto superiore dell'apparato gastrointestinale (29).

### **Tossicità**

I principali sintomi da sovradosaggio sono la comparsa di spasmi e di una grave diarrea, con conseguente perdita di liquidi e di elettroliti. La somministrazione della droga deve essere quindi accompagnata dall'abbondante assunzione di liquidi. Gli elettroliti devono essere tenuti sotto controllo e in particolare il potassio, specialmente nei bambini e negli anziani.

### **Controindicazioni**

Come nel caso degli altri lassativi stimolanti, la droga è controindicata nei pazienti affetti da ileo, ostruzione intestinale, stenosi o atonia intestinale, da sintomi addominali di eziologia incerta, da colonopatie infiammatorie, da appendicite, da dolori addominali di origine ignota, da gravi stati di disidratazione con perdita di acqua e di elettroliti, da stipsi cronica (20, 21, 30). Fructus Sennae non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore ai 10 anni.

### **Avvertenze**

I lassativi stimolanti devono essere evitati in presenza di dolori addominali, nausea o vomito. La perdita di sangue dal retto o l'assenza di peristalsi dopo l'uso del lassativo possono essere i sintomi di una grave malattia (31). L'abuso cronico, con diarrea e con la conseguente perdita di liquidi e di elettroliti, può provocare dipendenza e il bisogno di dosi sempre maggiori, alterazioni del bilancio dell'acqua e degli elettroliti (p. es., ipopotassiemia), atonia del colon con compromissione della sua funzionalità, albuminuria ed ematuria (31, 32).

L'uso di lassativi stimolanti per più di 2 settimane è consentito solo sotto controllo medico.

L'uso cronico può essere causa di *pseudomelanosis coli* (un fenomeno non pericoloso).

L'ipopotassiemia può provocare disfunzioni cardiache e neuromuscolari, soprattutto in caso di assunzione concomitante di glicosidi cardiaci (digossina), diuretici, corticosteroidi o radice di liquirizia (29).

### **Precauzioni**

#### **Precauzioni generali**

L'uso per più di 2 settimane richiede la supervisione del medico (21, 31).

#### **Interazioni con farmaci**

La diminuzione del tempo di transito intestinale può ridurre l'assorbimento dei farmaci somministrati oralmente (32, 33).

La maggior perdita di potassio può amplificare l'azione dei glicosidi cardiotoni-

ci (digitale, strofanto). L'ipopotassiemia dovuta all'abuso prolungato di lassativi può potenziare l'azione dei farmaci usati nel trattamento delle aritmie cardiache, come la chinidina, che agisce sui canali del potassio inducendoli a cambiare il ritmo sinusale. L'uso concomitante di altri farmaci o piante che inducono ipopotassiemia, come i diuretici tiazidici, gli adrenocorticosteroidi e la radice di liquirizia, può aggravare ulteriormente lo scompenso elettrolitico (20, 21).

### **Interazioni con farmaci e con tests di laboratorio**

Il cambiamento di colore delle urine dovuto ai metaboliti antranoidi può produrre falsi positivi quando vengono determinati l'urobilinogeno urinario e gli estrogeni con il metodo di Kober (32).

### **Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità**

Allo stato attuale, non sono stati segnalati effetti genotossici *in vivo* (34-37). Nonostante sia stata ipotizzata la possibilità di una correlazione tra l'abuso cronico di lassativi contenenti antranoidi e il cancro coloretale, non esiste dimostrazione dell'esistenza di un nesso causale tra i due fenomeni (38-40).

### **Gravidanza: effetti teratogeni**

L'uso in gravidanza deve essere limitato ai casi in cui i lassativi a base di fibre o il cambiamento delle abitudini alimentari sono risultati inefficaci (41).

### **Allattamento**

L'uso durante l'allattamento deve essere sconsigliato a causa della mancanza di sufficienti dati sull'escrezione di metaboliti nel latte materno (21). Piccoli quantitativi di metaboliti attivi (reina) passano nel latte materno; ciononostante, non è stato riscontrato alcun effetto lassativo sui neonati allattati al seno (21).

### **Uso pediatrico**

Controindicato nei bambini di età inferiore ai 10 anni (21).

### **Altre avvertenze**

Non sono disponibili dati su effetti teratogeni in gravidanza.

### **Reazioni avverse**

La senna può provocare lievi dolori addominali, come crampi o coliche (21, 22, 33). È stato descritto un solo caso di epatite come conseguenza di uso cronico (42). L'uso prolungato può provocare *melanosis coli*, con pigmentazione dei macrofagi della sottomucosa. Questo fenomeno clinicamente non pericoloso scompare con l'interruzione del trattamento (33, 43, 44).

L'abuso a lungo termine dei lassativi comporta il rischio di alterazioni del bilancio elettrolitico (ipopotassiemia, ipocalcemia), di acidosi metabolica o di alcalosi, di malassorbimento, di calo ponderale, di albuminuria e di ematuria (21, 22, 33). L'uso ripetuto dei lassativi stimolanti può esacerbare uno stato di debo-

lezza e l'ipotensione ortostatica in pazienti più anziani (21, 33). Esistono dati contraddittori riguardo ad altri effetti tossici, come il danno neuronale-intestinale provocato da un uso prolungato (45-54).

## Posologia

La dose individuale corretta è il quantitativo minimo necessario per produrre feci morbide (21). Polvere: quantità corrispondente a 1-2 g di frutti al giorno al momento di coricarsi (8, 19, 20). Adulti e bambini di età superiore ai 10 anni: la dose giornaliera standard, da assumere la sera, equivale a 10-30 mg di sennosidi (sennoside B).

## Bibliografia

1. Brenan JPM. New and noteworthy *Cassia* from tropical Africa. *Kew bulletin*, 1958, 13:231-252.
2. *The international pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Vol. 3 *Quality specifications*. Geneva, World Health Organization, 1988.
3. *African pharmacopoeia*, 1<sup>st</sup> ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1995.
4. *British pharmacopoeia*. London, Her Majesty's Stationery Office, 1993.
5. *European pharmacopoeia*, 2<sup>nd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1995.
6. *Deutsches Arzneibuch 1996*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1991.
7. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapharma, 1996.
8. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, March 15, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of chemical Abstracts Services).
9. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakinston, 1950.
10. *Medicinal plants of India, Vol. 1*. New Delhi, Indian Council of Medical Research, 1976.
11. Huang KC. *The pharmacology of Chinese herbs*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
12. Farnsworth NR, Bunyapraphatsara N, eds. *Thai medicinal plants*. Bangkok, Prachachon, 1992.
13. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
14. Tyler VE, Brady RL, Robbers JE, eds. *Pharmacognosy*, 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.
15. *Quality control methods of medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
16. *Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
17. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
18. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
19. Deuz Pet al. Comparison between high-performance thin-layer chromatography-fluorometry and high-performance liquid chromatography for the determination of sennosides A and B in *Senna (Cassia sp)*. pods and leaves. *Journal of chromatography*, 1984, 303:391-395.
20. Bisset NG. *Max Wichtl's herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.



21. Core-SPC for Sennae Fructus *Acutifoliae*/Fructus *Angustifoliae*. Coordinated review of monographs on herbal remedies. Brussels, European Commission, 1994.
22. German Commission E Monograph, Senna fructus. *Bundesanzeiger*, 1993, 133:21 July.
23. Leng-Peschlow E. Dual effect of orally administered sennosides on large intestine transit and fluid absorption in the rat. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 1986, 38:606-610.
24. Godding EW. Laxatives and the special role of Senna. *Pharmacology*, 1988, 36(Suppl. 1):230-236.
25. Bradley PR, ed. *British herbal compendium, Vol. 1*. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992.
26. Waller SL, Misiewicz JJ. Prognosis in the irritable-bowel syndrome. *Lancet*, 1969, ii:753-756.
27. Ewe K, Ueberschaer B, Press AG. Influence of senna, fibre, and fibre + senna on colonic transit in loperamide-induced constipation. *Pharmacology*, 47(Suppl. 1):242-248.
28. Stephen AM, Wiggins HS, Cummings JH. Effect of changing transit time on colonic microbial metabolism in man. *Gut*, 1987, 28:610.
29. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 9<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill, 1996.
30. *Physicians' desk reference*, 49<sup>th</sup> ed. Montvale NJ, Medical Economics Company, 1995.
31. *American hospital formulary service*. Bethesda, MD, American Society of Hospital Pharmacists, 1990.
32. *United States pharmacopoeia, drug information*. Rockville, MD, US Pharmacopeial Convention, 1992.
33. Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30<sup>th</sup> ed. London, Pharmaceutical Press, 1993.
34. Heidemann A, Miltenburger HG, Mengers U. The genotoxicity of Senna. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl. 1):178-186.
35. Tikkanen L et al. Mutagenicity of anthraquinones in the *Salmonella* preincubation test. *Mutation research*, 1983, 116:297-304.
36. Westendorf et al. Mutagenicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones. *Mutation research*, 1990, 240:1-12.
37. Sanders D et al. Mutagenicity of crude Senna and Senna glycosides in *Salmonella typhimurium*. *Pharmacology and toxicology*, 1992, 71:165-172.
38. Lyden-Sokolowsky A, Nilsson A, Sjoberg P. Two-year carcinogenicity study with sennosides in the rat: emphasis on gastrointestinal alterations. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl. 1):209-215.
39. Kune GA. Laxative use not a risk for colorectal cancer: data from the Melbourne colorectal cancer study. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1993, 31:140-143.
40. Siegers CP. Anthranoid laxatives and colorectal cancer. *Trends in pharmacological sciences (TIPS)*, 1992, 13:229-231.
41. Lewis JH et al. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *American journal of gastroenterology*, 1985, 80:912-923.
42. Beuers U, Spengler U, Pape GR. Hepatitis after chronic abuse of Senna. *Lancet*, 1991, 337:472.
43. Loew D. Pseudomelanosis coli durch Anthranoiden. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1994, 16:312-318.
44. Müller-Lissner SA. Adverse effects of laxative: facts and fiction. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl. 1):138-145.

45. Godding EW. Therapeutics of laxative agents with special reference on the anthraquinones. *Pharmacology*, 1976, 14(Suppl. 1):78-101.
46. Dufour P, Gendre P. Ultrastructure of mouse intestinal mucosa and changes observed after long term anthraquinone administration. *Gut*, 1984, 25:1358-1363.
47. Dufour P et al. Tolérance de la muqueuse intestinale de la souris à l'ingestion prolongée d'une poudre de sené. *Annals pharmaceutiques française*, 1983, 41(6):571-578.
48. Kienan JA, Heinicke EA. Sennosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. *Neurosciences*, 1989, 30(3):837-842.
49. Riemann JF et al. Ultrastructural changes of colonic mucosa in patients with chronic laxative misuse. *Acta hepato-gastroenterology*, 1978, 25:213-218.
50. Smith BA. Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse. *Gut*, 1968, 9:139-143.
51. Riemann JF et al. The fine structure of colonic submucosal nerves in patients with chronic laxative abuse. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1980, 15:761-768.
52. Rieken EO et al. The effect of an anthraquinone laxative on colonic nerve tissue: a controlled trial in constipated women. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1990, 28:660-664.
53. Riemann JF, Schmidt H. Ultrastructural changes in the gut autonomic nervous system following laxative abuse and in other conditions. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1982, 71(Suppl.):111-124.
54. Krishnamuri S et al. Severe idiopathic constipation is associated with a distinctive abnormality of the colonic myenteric plexus. *Gastroenterology*, 1985, 88:26-34.

---

# Herba Thymi

## Definizione

Herba Thymi consiste nelle foglie e nelle sommità fiorite essiccate di *Thymus vulgaris* L. o *Thymus zygis* L. (Lamiaceae) (1, 2).

## Sinonimi

Le Lamiaceae sono note anche come Labiatae.

## Alcuni nomi comuni

Common thyme, farigola, garden thyme, herba timi, herba thymi, mother of thyme, red thyme, rubbed thyme, ten, thick leaf thyme, thym, Thymian, thyme, time, timi, tomillo, za'ater (1, 3-7).

## Descrizione

Piccolo arbusto aromatico, alto 20-30 cm, con fusti ascendenti, lignificati e contorti, quadrangolari, di colore che va dal bruno-grigiastro al bruno-violaceo. Foglie da oblungo-lanceolate a ovato-lanceolate, di colore verde-grigiastro, pubescenti sulla pagina inferiore. I fiori, riuniti in verticillastri, hanno calice pubescente e corolla bilabiata, rosata o biancastra. Il frutto consiste in 4 piccole nocule ovoidali di colore bruno (5, 8, 9).

## Parte utilizzata: foglie e sommità fiorite essiccate

### Aspetto

#### *Thymus vulgaris*

Foglie lunghe 4-12 mm e larghe 3 mm, sessili o brevemente picciolate. La lamina è coriacea, a margine intero, da lanceolata a ovata, coperta su entrambe le facce da un indumento grigio o grigio-verdastro; i margini sono marcatamente revoluti verso la pagina abassiale. La nervatura centrale è infossata nella pagina adassiale, mentre è molto prominente su quella abassiale. Il calice è verde, spesso con chiazze violacee, tubuloso, bilabiato; il labbro superiore è curvato all'indietro e tridentato all'apice, mentre quello inferiore, più lungo, è munito di due denti pelosi. Dopo la fioritura il tubo calicino viene ostruito da una corona di lunghi peli rigidi. La corolla, lunga circa il doppio del calice, è solitamente bruna allo stato secco e leggermente bilabiata (1).

### ***Thymus zygis***

Foglie lunghe 1,7-6,5 mm e larghe 0,4-1,2 mm, da acicolari a lineare-lanceolate, coi margini marcatamente revoluti verso la pagina abassiale. Entrambe le pagine della lamina sono di colore verde o grigio-verde, mentre la nervatura centrale può essere viola; i margini presentano, soprattutto alla base, lunghi peli bianchi. I fiori essiccati sono molto simili a quelli di *Thymus vulgaris* (1).

### **Proprietà organolettiche**

Odore e sapore aromatici (1-3, 5).

### **Esame microscopico**

Nell'epidermide della pagina superiore si trovano cellule tangenzialmente allungate in sezione trasversale, con cuticola spessa e rari stomi, talvolta poligonali nella sezione superficiale, con pareti verticali e cuticola striata; gli stomi sono perpendicolari rispetto alle due cellule contigue parallele. Numerosi peli unicellulari non ghiandolari, lunghi fino a 30  $\mu\text{m}$ , con parete papillosa e cellula apicale diritta, appuntita, ricurva o uncinata. Numerosi peli ghiandolari di due tipi, uno con breve stipite affondato nell'epidermide e ghiandola unicellulare, l'altro privo di stipite e con ghiandola formata da 8-12 cellule. Parenchima a palizzata formato da due strati di cellule colonnari contenenti numerosi cloroplasti; talvolta è presente un terzo strato discontinuo. Parenchima spugnoso formato da circa sei strati di cellule clorenchimatiche di forma irregolare e ampi spazi intercellulari (5).

### **Droga in polvere**

Polvere di colore variante dal verde-grigiastro al bruno verdastro; frammenti fogliari, cellule epidermiche che si prolungano in tricomi unicellulari, papilloso e appuntiti, lunghi 60  $\mu\text{m}$ ; tricomi della pagina inferiori uniseriati, formati da 2-3 cellule, appuntiti, con diametro fino a 300  $\mu\text{m}$ ; numerosi tricomi labiati con 8-12 cellule secretrici che misurano fino a 80  $\mu\text{m}$  di diametro; stomi cariofillacei largamente ellittici. Tricomi del calice uniseriati, formati da 6-8 cellule e che possono raggiungere i 400  $\mu\text{m}$  di lunghezza; granuli pollinici sferici; fibre del periciclo del fusto (1-3).

### **Areale di diffusione**

Pianta originaria dell'Europa meridionale. Si tratta di una specie pan-europea coltivata in Europa, Stati Uniti d'America e altre parti del globo (2, 3, 5, 10).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico e microscopico (1, 5), analisi chimica e cromatografia su strato sottile per l'individuazione del componente volatile caratteristico timolo [1].

## **Tests di purezza**

### **Microbiologia**

Nei prodotti a base di Herba Thymi, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microrganismi sono i seguenti (11-13). Per la preparazione di infusi: batteri aerobici - non più di  $10^7/g$ ; funghi - non più di  $10^5/g$ ; *Escherichia coli* - non più di  $10^2/g$ . Preparazioni per uso orale: batteri aerobici - non più di  $10^5/ml$ ; funghi - non più di  $10^4/ml$ ; enterobatteri e alcuni batteri Gram-negativi - non più di  $10^3/ml$ ; *Escherichia coli* - 0/ml.

### **Materiali organici estranei**

Non più del 10% di steli del diametro fino a 1 mm. Non sono ammesse le foglie con lunghi tricomi alla base e con altre parti leggermente pubescenti (1). Le foglie e le sommità fiorite di *Origanum creticum* o *O. dictamnus* sono considerate adulteranti (3, 5). Altre sostanze organiche estranee in misura non superiore al 2% (2).

### **Ceneri totali**

Non più del 15% (1).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più del 2,0% (1).

### **Umidità**

Non più del 10% (1).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Di solito, la soglia massima per i residui di aldrina e dieldrina in Herba Thymi è di 0,05 mg/kg (13). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (11) e quelle sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (14).

### **Metalli pesanti**

Per il piombo e per il cadmio viene consigliato di non superare il limite di 10 e 0,3 mg/kg nel prodotto finito (11).

### **Tracce di radioattività**

Per l'analisi di stronzio 90, iodio 131, cesio 134, cesio 137 e plutonio 239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (11).

### **Altri tests di purezza**

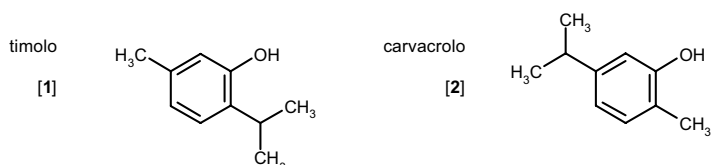
Tests chimici e per la determinazione dei materiali di estrazione solubili in alcool e in acqua secondo le norme nazionali.

## Tests chimici

Herba Thymi contiene almeno l'1% di olio essenziale (2, 3) e almeno lo 0,5% di fenoli. La determinazione quantitativa dell'olio essenziale avviene per distillazione in corrente di vapore (1), mentre il contenuto percentuale di fenoli calcolati come timolo viene determinato con metodo spettrofotometrico (1). L'analisi di timolo, carvacrolo e linaloolo viene effettuata mediante cromatografia su strato sottile (1, 15).

## Principali costituenti chimici

Herba Thymi contiene circa il 2,5% e non meno dell'1% di olio essenziale. La composizione di quest'olio può variare in funzione del chemotipo in esame. I principali costituenti di Herba Thymi sono timolo [1] e carvacrolo [2] (che rappresentano fino al 64% dell'olio essenziale), assieme a linaloolo, *p*-cimolo, cime-ne, timene,  $\alpha$ -pinene, apigenina, luteolina e glicosidi della 6-idrossiluteolina, flavoni di-, tri- e tetrametossilati, tutti sostituiti in posizione 6 (p. es., 5,4'-diidrossi-6,7-dimetossiflavone, 5,4'-diidrossi-6,7,3'-trimetossiflavone, e il suo derivato 8-metossilato 5,6,4'-triidrossi-7,8,3'-trimetossiflavone) (1, 3-6, 9).



## Forme farmaceutiche

La parte aerea allo stato secco per la preparazione di infusi, estratti e tincture (1).

## Usi medicinali

### Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno.

### Usi descritti nelle Farmacopie e nei sistemi di medicina tradizionale

L'estratto di timo è stato usato per somministrazione orale per il trattamento della dispepsia e di altri disturbi gastrointestinali, della tosse associata al raffreddore, della bronchite e della pertosse, della laringite e della tonsillite (gargarismi). L'estratto di timo trova impiego nel trattamento topico di piccole ferite, del raffreddore, delle affezioni della cavità orale e come antibatterico nell'igiene orale (3, 5, 8, 15, 16). L'olio essenziale e il timolo entrano nella composizione di numerose specialità medicinali, tra cui unguenti antisettici e cicatrizzanti, sciroppi per il trattamento delle malattie respiratorie e preparazioni per inalazioni. Un'altra specie dello stesso genere, *T. serpyllum* L., viene usata per le stesse indicazioni.

**Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici**

Emmenagogo, sedativo, antisettico, antipiretico, antidolorifico contro crampi e i dolori mestruali, per il trattamento delle dermatiti (7).

**Farmacologia**

**Farmacologia sperimentale**

**Azione spasmolitica e antitosse**

L'attività spasmolitica ed antitosse del timo è stata spesso attribuita ai suoi costituenti fenolici, il timolo e il carvacrolo, che sono i principali costituenti dell'olio essenziale (17). Nonostante questi composti abbiano mostrato di prevenire le contrazioni indotte da istamina, acetilcolina e altri agenti nella trachea e nell'ileo di cavia, la concentrazione dei costituenti fenolici nelle preparazioni acquose è insufficiente per giustificare questa attività (18, 19). Evidenze sperimentali suggeriscono che l'azione spasmolitica *in vitro* delle preparazioni a base di timo sia dovuta alla presenza di polimetossiflavoni (10). Studi *in vitro* hanno infatti dimostrato che i flavoni e gli estratti di timo inibiscono la risposta agli agonisti di alcuni determinati recettori, come quelli dell'acetilcolina, dell'istamina e della L-norepinefrina, nonché ad alcuni agenti che non agiscono tramite specifici recettori, come il cloruro di bario (10). È stato scoperto che i flavoni del timo agiscono come antagonisti non competitivi ed aspecifici (10); inoltre, è stato dimostrato che sono antagonisti del Ca<sup>2+</sup> e agenti muscolotropici che esercitano un'azione diretta sulla muscolatura liscia (10).

**Attività espettorante e secretomotoria**

Evidenze sperimentali suggeriscono che l'olio di timo eserciti un'azione secretomotoria (20). Questa attività è stata riscontrata in una frazione saponinica estratta da *T. vulgaris* (21). È stato anche riportato che il trattamento con soluzioni diluite di olio di timo, timolo o carvacrolo stimola i movimenti ciliari nella mucosa della faringe delle rane (22). Inoltre, il trattamento con estratti di timo provoca l'aumento della secrezione del muco bronchiale (23).

**Attività antifungina ed antibatterica**

Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'olio essenziale di timo e il timolo sono attivi contro un certo numero di funghi, tra cui *Cryptococcus neoformans* e specie di *Aspergillus*, *Saprolegnia* e *Zygorhynchus* (24-27). Sia l'olio essenziale che il timolo hanno esercitato un'azione antibatterica contro *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e altre specie batteriche (28, 29). Come antibiotico, il timolo è 25 volte più efficace del fenolo, ma meno tossico (30).

**Controindicazioni**

Gravidanza e allattamento (v. il paragrafo "Precauzioni").

## **Avvertenze**

Non sono disponibili informazioni.

## **Precauzioni**

### ***Precauzioni generali***

I pazienti con accertata sensibilità alle piante della famiglia delle Lamiaceae (Labiatae) devono consultare il medico prima di utilizzare preparazioni a base di timo. I pazienti sensibili al polline di betulla o al sedano possono presentare sensibilità crociata al timo (31).

### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

L'olio essenziale di timo non risulta mutageno nel *Bacillus subtilis* rec-assay o nel *Salmonella*/microsome reversion assay (Ames' test) (32, 33). Indagini recenti sembrano suggerire che gli estratti di timo siano antimutageni (34) e che la luteolina, un costituente del timo, sia un forte antimutageno contro Trp-P-2, una sostanza cancerogena di origine alimentare (35).

### ***Gravidanza: effetti non teratogeni***

La sicurezza delle preparazioni a base di Herba Thymi durante la gravidanza o l'allattamento non è dimostrata. Come misura cautelare, deve quindi esserne evitata la somministrazione in gravidanza o durante l'allattamento senza aver consultato il medico. Tuttavia, nonostante il diffuso uso che ne viene fatto, Herba Thymi non ha mai suscitato preoccupazioni per la salute.

### ***Allattamento***

V. sopra al paragrafo "Gravidanza: effetti non teratogeni".

### ***Altre precauzioni***

Non sono disponibili dati sulle interazioni con altri farmaci, sulle interazioni tests di laboratorio, sull'uso pediatrico o sugli effetti teratogeni in gravidanza.

## **Reazioni avverse**

Sono stati segnalati casi di dermatite da contatto. I pazienti sensibili al polline di betulla o al sedano possono presentare sensibilità incrociata al timo (31).

## **Posologia**

Adulti e bambini a partire da 1 anno di età: 1-2 g più volte al giorno della parte essiccata o l'equivalente allo stato fresco in infuso orale (30, 36); bambini di età inferiore all'anno: 0,5-1 g (36). Estratto fluido: il dosaggio deve essere calcolato in modo che sia equivalente a quello della droga (37). Tintura (1 : 10, etanolo al 70%): 40 gocce fino a 3 volte al giorno (38). Uso topico: infuso al 5% come collutorio o per i gargarismi (30, 38).



**Bibliografia**

1. *European pharmacopoeia*, 2<sup>nd</sup> ed. Strasbourg, Concil of Europe, 1995.
2. *Materia medika Indonesia*, Jilid. Jakarta, IV Departemen Kesehatan, Republik Indonesia, 1980.
3. *British herbal pharmacopoeia*, Part 2. London, British Herbal Medicine Association, 1979.
4. *Deutsches, Arzneibuch 1996*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
5. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakinston, 1950.
6. Ghazanfar SA. *Handbook of Arabian medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994:128.
7. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, March 15, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of chemical Abstracts Services).
8. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
9. Mossa JS, Al-Yahya MA, Al-Meshal IA. *Medicinal plants of Saudi Arabia, Vol. 1*. Riyadh, Saudi Arabia, King Saud University Libraries, 1987.
10. Van de Broucke CO, Lemli JA. Spasmolytic activity of the flavonoids from *Thymus vulgaris*. *Pharmaceutics Weekblad, scientific edition*, 1983:5:9-14.
11. *Quality control methods of medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
12. *Deutsches, Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
13. *European pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
14. *Guidelines for predicting dietary intake pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
15. Twetman S, Hallgren A, Petersson LG. Effect of antibacterial varnish on mutans *Streptococci* in plaque from enamel adjacent to orthodontic appliances. *Caries research*, 1995, 29:188-191.
16. Peterson LG, Edwardsson S, Arends J. Antimicrobial effect of a dental varnish, *in vitro*. *Swedish dental journal*, 1992, 16:183-189.
17. Reiter M, Brandt W. Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzneimittel-Forschung*, 1985, 35:408-414.
18. Van de Broucke CO. Chemical and pharmacological investigation on Thymi herba and its liquid extracts. *Planta medica*, 1980, 39:253-254.
19. Van de Broucke CO, Lemli JA. Pharmacological and chemical investigation of thymi liquid extracts. *Planta medica*, 1981, 41:129-135.
20. Gordonoff T, Merz H. Über den Nachweis der Wirkung der Expektorantien. *Klinische Wochenschrift*, 1931, 10:928-932.
21. Vollmer H. Untersuchungen über Expektorantien und den Mechanismus ihrer Wirkung. *Klinische Wochenschrift*, 1932, 11:590-595.
22. Freytag A. Über den Einfluß von Thymianöl, Thymol und Carvacrol auf die Flimmerbewegung. *Pflügers Archiv, European journal of physiology*, 1933, 232:346-350.
23. Schilf F. Einfluss von Azetylcholin, Adrenalin, Histamin und Thymianextrakt auf die Bronchialshleimhautsekretion; zugleich ein Beitrag zur Messung der Bronchialshleimhautsekretion. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakologie*, 1932, 166:22-25.
24. Villon C, Chaumont JP. Antifungal properties of essential oils and their main components upon *Cryptococcus neoformans*. *Mycopathology*, 1994, 128:151-153.

25. Perrucci S et al. *In vitro* antimycotic activity of some natural products against *Saprolegnia ferax*. *Phytotherapy research*, 1995, 9:147-149.
26. Pasteur N et al. Antifungal activity of oregano and thyme essential oils applied as fumigants against fungi attacking stored grain. *Journal of food protection*, 1995, 58:81-85.
27. Tantaouieleraki A, Errifi A. Antifungal activity of essential oils when associated with sodium chloride or fatty acids. *Grasas-y-aceites*, 1994, 45:363-369.
28. Janssen AM, Scheffer JJC, Baerheim-Svendsen A. Antimicrobial activity of essential oils: A 1976-1986 literature review. Aspects of the test methods. *Planta medica*, 1987, 53:395-398.
29. Juven BJ, Kanner J, Schved F, Weisslowicz H. Factors that interact with the antibacterial action of thyme essential oil and its active constituents. *Journal of applied bacteriology*, 1994, 76:626-631.
30. Czygan C-F. Thymian, Thymi Herba. In: Wichtl M. ed. *Teedrogen*, 2<sup>nd</sup> ed. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1989:498-500.
31. Wüthrich B, Stäger P, Johannson SGO. Rast-specific IGE against spices in patients sensitized against birch pollen, mugwort pollen and celery. *Allergologie*, 1992, 15:380-383.
32. Zani F et al. Studies on the genotoxic properties of essential oils with *Bacillus subtilis* rec-assay and *Salmonella*/microsome reversion assay. *Planta medica*, 1991, 57:237-241.
33. Azizan A, Blevins RD. Mutagenicity and antimutagenicity testing of six chemicals associated with the pungent properties of specific spices as revealed by the Ames *Salmonella* microsomal assay. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 1995, 28:248-258.
34. Nataka M et al. Herb water-extracts markedly suppress the mutagenicity of Trp-P-2. *Agricultural and biological chemistry*, 1989, 53:1423-1425.
35. Samejima K et al. Luteolin, a strong antimutagen against dietary carcinogen Trp-P-2, in peppermint, sage, and thyme. *Journal of agricultural and food chemistry*, 1995, 43:410-414.
36. Dorsch W et al. In: *Empfehlungen zu Kinderdosierungen von monographierten Arzneidrogen und ihren Zubereitungen*. Bonn, Kooperation Phytopharmaka, 1993:100-101.
37. Hochsinger K. Die Therapie des Krampf- und Reizhustens. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1931, 13:447-448.
38. Van Hellemont J. *Fytotherapeutisch compendium*, 2<sup>nd</sup> ed. Bonn, Scheltema & Holkema, 1988:599-605.

---

# Radix Valerianae

## Definizione

Radix Valerianae consiste nelle parti sotterranee di *Valeriana officinalis* L. sensu lato (Valerianaceae)<sup>1</sup>, compresi i rizomi, le radici e gli stoloni, essiccati con cura ad una temperatura non superiore ai 40°C (1-6).

## Sinonimi

*Valeriana alternifolia* Ledeb., *Valeriana excelsa* Poir., *Valeriana sylvestris* Grosch. (1).

## Alcuni nomi comuni

All heal, akar pulepandak, amantilla, baldebrackenwurz, baldrian, Baldianwurz, cat's love, cat's valerian, fragrant valerian, garden heliotrope, great wild valerian, ka-no-ko-so, Katzenwurz, kesso root, kissokon, kuanyexicao, huj, nard, ntiv, racine de valeriane, St. Gerorge's herb, setwall, txham laaj, valerian fragrant, valerian, valeriana, valeriana extranjera, valeriana rhizome, valeriane, vandal root, waliryana, wild valerian (8-11).

## Descrizione

Pianta erbacea perenne piuttosto alta, le cui porzioni sotterranee sono formate da un rizoma verticale con numerose radichette e da uno o più stoloni. Le parti aeree consistono in un fusto cilindrico, cavo scanalato, che può raggiungere i 2 m di altezza, ramificato nella regione terminale e portante foglie opposte prive di stipole, pennatosette, con piccoli abbracciati. L'infiorescenza consiste in una cima di racemi con piccoli fiori bianchi o rosa. I frutti sono acheni ovato-oblonghi, con 4 creste e un solo seme (1, 9).

*Valeriana officinalis* sensu lato è un complesso di sottospecie estremamente polimorfo. Il tipo basilare è diploide,  $2n = 14$ , (*V. officinalis*) e le altre sottospecie hanno caratteristiche molto simili: *V. officinalis* ssp. *collina* (Wallr.) Nyman ( $2n = 28$ ) ha foglie con 15-27 foglioline, tutte della stessa larghezza, mentre *V. officinalis* ssp. *sambucifolia* (Mikan f.) Celak e *V. excelsa* Poiret ( $2n = 56$ ) hanno foglie con 5-9 foglioline, di cui la apicale è maggiore delle altre.

---

<sup>1</sup> Esistono circa 200 specie di Valeriana, ma solo poche vengono utilizzate in medicina, come *V. fauriei* Briquet (valeriana giapponese) (7), *V. wallichii* DC (valeriana indiana) e *V. edulis* Nutt ex. Torr. & Gray (8). In commercio, *V. edulis* Nutt ex. Torr. & Gray è nota come "valeriana messicana". Le piante così chiamate non vanno confuse con *V. mexicana* DC, che è in realtà *V. sorbifolia* H.B.K. var. *mexicana* (DC) F. G. Mey.

Contrariamente ad altre sottospecie, il rizoma di quest'ultima è chiaramente stolonifero (con stoloni epigei e ipogei). Secondo "Flora Europaea", *V. repens* Host (equivalente a *V. procurrens* Wallr.) può essere considerata una quarta specie. In questa specie vengono spesso inseriti gruppi dallo status tassonomico incerto e dalla distribuzione limitata (per esempio *V. salina* Pleigel o *V. versifolia* Brügger) (12).

## **Parte utilizzata: radici, rizomi e stoloni essiccati**

### **Aspetto**

Il rizoma, eretto, intero o solitamente tagliato in 2-4 pezzi longitudinali, è lungo 2-5 cm e largo 1-3 cm; esternamente, si presenta di colore bruno giallastro opaco o bruno scuro. Talvolta è sormontato dai resti della base del fusto e dalle cicatrici fogliari. Può presentare alcune brevi diramazioni orizzontali (stoloni) e numerose radichette o le relative cicatrici circolari. Frattura breve e traslucida. Internamente è di colore biancastro con profilo irregolare, se non addirittura cavo, con un arco relativamente stretto attraversato, qua e là, dalle tracce delle radici e separato mediante una linea scura (il cambio) da un anello di piccoli fasci xilematici che circondano il midollo centrale. Le radici sono numerose e sottili, cilindriche, quasi sempre carnose; lunghe 2-12 cm, ma prevalentemente di 8-10 cm, e con diametro di 0,5-2 mm; esternamente, sono di colore bruno grigiastro o giallo brunastro, striate in senso longitudinale, con radichette laterali fibrose; sono piuttosto fragili; internamente hanno una corteccia spessa e una stele centrale stretta (1, 9).

### **Proprietà organolettiche**

Odore penetrante e caratteristico, simile a quello dell'acido valerico, più marcato con l'invecchiamento; sapore inizialmente dolce, poi amarognolo tipo canfora (1-5, 9).

### **Esame microscopico**

Il rizoma ha un'epidermide di cellule poligonali, con le pareti esterne leggermente inspessite; sughero subito sotto l'epidermide, con fino a 7 strati di grandi cellule poligonali di colore brunastro, leggermente suberificate; corteccia con parenchima dalle pareti piuttosto inspessite, contenente numerosi granuli amilacei e attraversato dalle tracce delle radici; endoderma formato da un solo strato di cellule allungate tangenzialmente, con globuli di olio essenziale; periciclo parenchimatico; fasci vascolari collaterali, disposti ad anello attorno a un midollo parenchimatico molto esteso, contenente granuli d'amido e alcuni gruppi di sclereidi, con pareti spesse e punteggiate e lume stretto; xilema con vasi sottili, poco numerosi, anulati, spiralati e punteggiate. Ramificazioni simili al rizoma, ma con endoderma prominente e un anello ben definito di fasci vascolari che mostrano inspessimenti secondari.

Radice con uno strato pilifero di cellule papillari, alcune trasformate in peli radicali; esoderma con un singolo strato di cellule quadrangolari o poligonali, sub-

erizzate e contenenti globuli di olio essenziale; corteccia parenchimatca con numerosi granuli di amido e le cui cellule più esterne contengono globuli di olio essenziale; endoderma formato da 1 strato di cellule con pareti radiali inspessite; xilema primario con 3-11 arche che circondano un piccolo midollo centrale parenchimatco contenente granuli di amido di 5-15  $\mu\text{m}$  di diametro, talvolta con ilo fessurato o stellato; granuli composti di 2-6 elementi che misurano fino a 20  $\mu\text{m}$  di diametro. Le radici più vecchie hanno un midollo formato da parenchima amilaceo, fasci vascolari con inspessimento secondario e un periderma originatosi dallo strato pilifero (1, 4, 9, 13).

### **Droga polverizzata**

È di colore bruno chiaro ed è caratterizzata da numerosi frammenti di parenchima, con cellule rotonde o allungate e granuli di amido di 5-15  $\mu\text{m}$  di diametro, talvolta con evidente ilo fessurato o stellato, i composti con 2-6 elementi fino a 20  $\mu\text{m}$  di diametro; cellule contenenti una resina di colore bruno chiaro; sclereidi rettangolari con pareti punteggiate, spesse 5-15  $\mu\text{m}$ ; xilema isolato o in fasci non compatti, con un diametro di 10-50  $\mu\text{m}$ ; a volte anche alcuni peli radiali assorbenti e frammenti di sughero (4).

### **Areale di distribuzione**

*Valeriana officinalis* sensu lato è un complesso di sottospecie estremamente polimorfo, con popolazioni naturali presenti nella zona temperata e subpolare eurasiatica. È una specie comune nei boschi umidi, lungo i fossati e i corsi d'acqua europei. Viene coltivata per scopi medicinali soprattutto in Belgio, Inghilterra, Europa orientale, Francia, Germania, Olanda, Federazione Russa e Stati Uniti d'America (1, 9, 10, 12).

### **Tests di identificazione**

Esami macroscopico, microscopico, organolettico e microchimici (1-6, 9, 13); cromatografia su strato sottile per rilevare la presenza di acido valerico, acido acetossivalerico, valtrato e isovaltrato (1-5).

### **Tests di purezza**

#### **Microbiologia**

Nei prodotti a base di *Radix Valerianae*, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microrganismi sono i seguenti (14-16). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di  $10^7/\text{g}$ ; funghi - non più di  $10^5/\text{g}$ ; *Escherichia coli* - non più di  $10^2/\text{g}$ . Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5/\text{g}$  o ml; funghi - non più di  $10^4/\text{g}$  o ml; enterobatteri e alcuni batteri Gram-negativi - non più di  $10^3/\text{g}$  o ml; *Escherichia coli* - 0/g o ml.

### **Materiali organici estranei**

Non più del 5,0% (1).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più del 7% (1-5).

### **Materiali di estrazione solubili in etanolo diluito**

Almeno il 15% (2-5).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Di solito, la soglia massima per i residui di aldrina e dieldrina in *Radix Valerianae* è di 0,05 mg/kg (16). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (14) e quelle sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (17).

### **Metalli pesanti**

Per il piombo e per il cadmio si consiglia di non superare il limite di 10 e 0,3 mg/kg nel prodotto finito (14).

### **Tracce di radioattività**

Per l'analisi di stronzio 90, iodio 131, cesio 134, cesio 137 e plutonio 239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (14).

### **Altri tests di purezza**

Tests chimici e per la determinazione dell'umidità, delle ceneri totali e dei materiali di estrazione solubili in acqua secondo le norme nazionali.

### **Tests chimici**

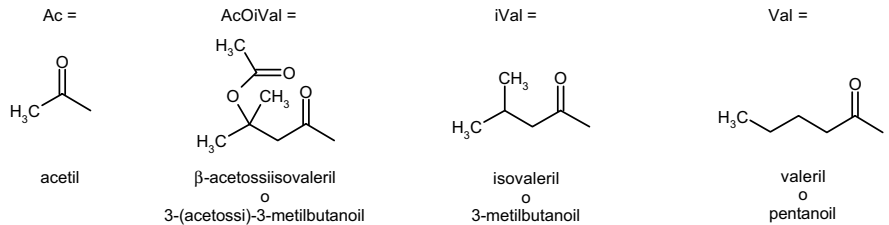
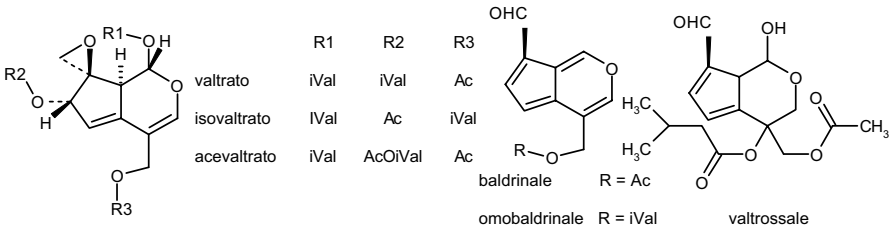
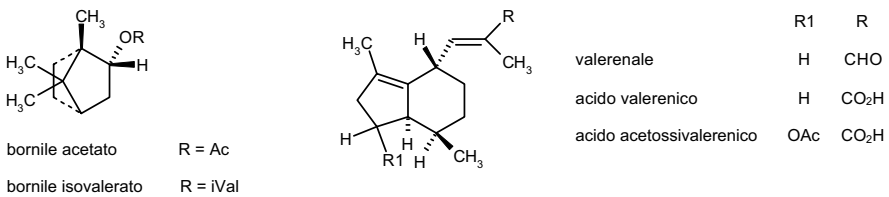
Contiene almeno lo 0,5% v/p di olio essenziale (3-5), che viene determinato quantitativamente mediante distillazione (2-5). Il contenuto dei singoli costituenti, quali valepotriati, acido valerico e valerale, viene determinato mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione (18, 19) o cromatografia su strato sottile (20).

### **Principali costituenti chimici**

La composizione chimica di *Radix Valerianae* varia moltissimo in funzione della sottospecie, della varietà, dell'età della pianta, delle condizioni ambientali, della tipologia e dell'età dell'estratto. I principali componenti dell'olio essenziale (0,2 - 2,8%) sono il bornile acetato e il bornile isovalerato. Tra gli altri costituenti più significativi sono compresi il  $\beta$ -cariofillene, il valerone, il valerale, l'acido valerico ed altri sesquiterpenoidi e monoterpeni (12, 21). La compresenza di tre sesquiterpenoidi ciclopentanici (acido valerico, acido ace-

tossivalerenico e valerenale) è limitata a *V. officinalis* e consente di distinguerla da *V. edulis* e *V. wallichii* (12). Gli oli essenziali forniti dalle varie sottospecie di *V. officinalis* hanno composizioni diverse; per esempio, la percentuale media di bornile acetato varia dal 35% di *V. officinalis* ssp. *pratensis* allo 0,45% di *V. officinalis* ssp. *illyrica* (12).

Un secondo gruppo importante di costituenti (0,05-0,67%) è formato da una serie di esteri epossidici monoterpeneici di iridoidi biciclici non glicosilati, i cosiddetti valepotriati. I principali sono il valtrato e l'isovaltrato (che solitamente rappresentano più del 90% dei valepotriati presenti). Il diidrovaltrato, l'isovalerossi-idrossidiidrovaltrato, l'1-acevaltrato e altri composti di questo sono presenti in quantità inferiori (8, 12). I valepotriati sono piuttosto instabili a causa della loro struttura epossidica. Perdite si verificano quasi subito con l'immagazzinamento e la lavorazione, soprattutto se la droga non è stata accuratamente essiccata. I principali prodotti di degradazione sono il baldrinale, l'omobaldrinale e il valtrossale (8).



### Forme farmaceutiche

Per l'uso interno vengono impiegati il succo, la tintura, gli estratti ed altre preparazioni galeniche (8, 22). Uso esterno come aggiunta all'acqua del bagno (22). Conservare in recipienti ben chiusi, al fresco e al riparo dall'umidità e dalla luce (1-6).

## Usi medicinali

### **Usi avvalorati da dati clinici**

Come blando sedativo e come induttore del sonno (8, 12, 22-25). La droga viene spesso utilizzata come alternativa più blanda o come possibile sostituto dei sedativi di sintesi, quali le benzodiazepine, nel trattamento degli stati di eccitazione nervosa e dei disturbi del sonno dovuti all'ansia (22-25).

### **Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale**

Come digestivo ed adiuvante negli spasmi della muscolatura liscia e nel dolore gastrointestinale di origine nervosa (8, 12). In associazione con la papaverina, la belladonna ed altri spasmolitici, Radix Valerianae si è rivelata un utile adiuvante negli stati spastici della muscolatura liscia, come la colite spastica (8).

### **Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici**

Per il trattamento dell'epilessia, dell'irritazione alle gengive, delle cefalee, della nausea, del fegato pigro, dei disturbi delle vie urinarie, delle infezioni vaginali da Saccaromiceti, delle infiammazioni della gola; come emmenagogo, antisudorifero, antidoto per i veleni, diuretico, sedativo e, in decotti, come cura del raffreddore (5, 8).

## Farmacologia

### **Farmacologia sperimentale**

L'attività sedativa di *V. officinalis* è stata dimostrata sia *in vitro* che *in vivo*. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che gli estratti di valeriana si legano ai recettori del GABA (acido  $\gamma$ -amminobutirrico), dell'adenosina, dei barbiturici e delle benzodiazepine (8, 26). Sia l'estratto totale idroalcolico che quello acquoso hanno affinità per i recettori GABA-A, pur non essendovi una chiara correlazione tra nessuno dei componenti chimici noti isolati da Radix Valerianae e la capacità di legame con il GABA-A (8). L'estratto acquoso delle radici di *V. officinalis* inibisce la ricaptazione e stimola il rilascio del GABA marcato nei sinaptosomi isolati dalla corteccia cerebrale del ratto (27, 28). Questa attività può aumentare la concentrazione extracellulare del GABA nella fessura sinaptica, potenziando gli effetti biochimici e comportamentali del GABA (8, 27). È interessante notare che il GABA è stato trovato negli estratti di *V. officinalis* e che questa attività sembra dovuta alla sua presenza (29). Anche i valtrati, in particolare il diidrovaltrato, hanno affinità per i recettori dei barbiturici e per quelli periferici delle benzodiazepine (8).

I risultati degli studi *in vivo* suggeriscono che le proprietà sedative della droga siano dovute alle forti concentrazioni di glutammina presenti negli estratti (29). La glutammina è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e nel cervello viene catturata dalle terminazioni nervose e quindi metabolizzata in GABA (29). L'aggiunta di glutammina esogena stimola la



sintesi del GABA nei sinaptosomi e nei preparati di cervello di ratto (29).

L'attività spasmolitica dei valepotriati è principalmente dovuta al valtrato o al diidrovaltrato (30). Questi composti agiscono sui centri del sistema nervoso centrale e rilassando direttamente la muscolatura liscia (31) apparentemente modulando l'ingresso del  $Ca^{2+}$  nelle cellule o legandosi con la muscolatura liscia (8, 32).

### **Farmacologia clinica**

Vari studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di *Radix Valerianae* nell'indurre il sonno e come blando sedativo (8, 22-25). In uno studio in doppio cieco, la valeriana (450 mg o 900 mg di un estratto acquoso della radice) ha significativamente diminuito rispetto al placebo la latenza al sonno (23). La latenza al sonno non è risultata ulteriormente diminuita con la dose più alta (23). Altri studi clinici hanno dimostrato che l'estratto acquoso della radice di valeriana migliora in modo significativo la qualità del sonno nei soggetti che dormono male e irregolarmente, ma che non ha effetti sui risvegli notturni o sull'attività onirica (24). L'uso di *Radix Valerianae* sembra incrementare il sonno ad onde lente nei pazienti con valori basali bassi, senza alterare il sonno REM (rapid eye movement) (24).

Mentre è stato chiaramente dimostrato che gli estratti della droga deprimono l'attività del sistema nervoso centrale, quali siano i costituenti attivi della droga rimane un problema aperto. Né i valepotriati, né i sesquiterpeni acido valerico e valeranone, né l'olio essenziale possono da soli giustificare l'attività sedativa complessiva della pianta (8, 33). È stato suggerito che i responsabili dell'attività possano essere i baldrinali, cioè i composti di degradazione dei valepotriati (26). Non è attualmente noto se l'attività degli estratti di *Radix Valerianae* è dovuta ad un composto, ad un gruppo di composti o a qualche composto non ancora scoperto oppure ancora ad azioni sinergiche.

### **Controindicazioni**

*Radix Valerianae* non va usata durante la gravidanza e l'allattamento (31, 34).

### **Avvertenze**

Non sono disponibili informazioni.

### **Precauzioni**

#### **Precauzioni generali**

Può indurre sonnolenza. Le persone che sono sotto gli effetti della valeriana devono evitare di guidare o di utilizzare macchinari. Pur non essendo clinicamente dimostrata alcuna interazione tra la valeriana e l'alcool, i pazienti dovrebbero precauzionalmente evitare di bere alcoolici o assumere altri sedativi assieme a *Radix Valerianae* (31).

### **Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità**

Sono state espressi alcuni dubbi circa la citotossicità dei valepotriati, che è stata dimostrata *in vitro*, ma non *in vivo* fino alla dose di 1350 mg/kg (35). Alcuni valepotriati hanno un'azione alchilante *in vitro*. Ciononostante, poiché questi composti si degradano rapidamente durante lo stoccaggio della droga, non esiste motivo di preoccupazione (35). I valepotriati, oltre ad essere scarsamente assorbiti, vengono rapidamente metabolizzati in baldrinali (26), che hanno una maggiore attività sedativa. *In vitro*, i baldrinali sono meno tossici dei valepotriati, ma *in vivo* sono più citotossici perché vengono assorbiti più rapidamente nell'intestino. Nelle preparazioni commerciali standardizzate in valepotriati è stata rilevata la presenza di baldrinali fino a 0,988 mg/dose, con la conseguenza di potenziali effetti citotossici (36).

### **Gravidanza: effetti teratogeni**

La somministrazione orale prolungata di valepotriati non ha indotto effetti teratogeni (8, 37).

### **Gravidanza: effetti non teratogeni**

La sicurezza di Radix Valerianae durante la gravidanza non è dimostrata; la somministrazione durante la gravidanza deve essere dimostrata.

### **Allattamento**

Non esistono studi né sull'escrezione di Radix Valerianae nel latte materno, né sui suoi effetti sui neonati; Di conseguenza, la somministrazione durante l'allattamento deve essere evitata.

### **Uso pediatrico**

I preparati a base di Radix Valerianae non devono essere usati senza controllo medico nei bambini di età inferiore ai 12 anni (34).

### **Altre precauzioni**

Non sono disponibili informazioni che permettano di stabilire le precauzioni di carattere generale o precauzioni specifiche concernenti interazioni con farmaci e con tests di laboratorio.

### **Reazioni avverse**

All'uso cronico di Radix Valerianae sono stati associati alcuni lievi effetti collaterali, quali cefalea, eccitabilità, irritabilità ed insonnia. Dosi molto elevate possono provocare bradicardia ed aritmie, oltre che rallentare la motilità intestinale (38). Come primo intervento in caso di sovradosaggio vengono consigliati lavanda gastrica, polvere di carbone e solfato di sodio (38). È stato riportato che dosi 20 volte superiori a quelle terapeutiche raccomandate hanno provocato solo lievi sintomi, che sono scomparsi entro 24 ore (38). L'uso di prodotti contenenti Radix Valerianae è stato associato a quattro casi di danni epatici (39).

Tuttavia, in tutti questi casi i pazienti stavano assumendo un prodotto che conteneva una combinazione di quattro differenti piante e perciò l'esistenza di una correlazione causale che coinvolga la valeriana è estremamente dubbia.

## **Posologia**

Radice e rizoma allo stato secco, 2-3 g per tazza di infuso 1-5 volte al giorno fino ad un totale di 10 g; preparazioni in quantità equivalenti (6, 22). Tintura (1 : 5, etanolo al 70%), 0,5-1 cucchiaino (1-3 ml) una o più volte al giorno. Uso esterno, 100 g di droga per una vasca piena d'acqua (22).

## **Bibliografia**

1. *African pharmacopoeia*, 1<sup>st</sup> ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
2. *British pharmacopoeia*. London, Her Majesty's Stationery Office, 1988.
3. *Deutscher Arzneibuch 1996*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
4. *European pharmacopoeia*, 2<sup>nd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1995.
5. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapharm, 1996.
6. *Pharmacopoea hungarica VII*. Budapest, Medicina konyvkiado, 1986.
7. *The Japanese pharmacopoeia XIII*. Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1996.
8. Morazzoni P, Bombardelli E. *Valeriana officinalis*: traditional use and recent evaluation of activity. *Fitoterapia*, 1995, 66:99-112.
9. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakiston, 1950.
10. Bisset NG. *Max Wichtl's herbal drugs & phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
11. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, March 15, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of chemical Abstracts Services).
12. Bruneton J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
13. Jackson BP, Snowden DW. *Atlas of microscopy of medicinal plants, culinary herbs and spices*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1990.
14. *Quality control methods of medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
15. *Deutsches, Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
16. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
17. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
18. Feytag WE. Bestimmung von Valerensäuren und Valerenal neben Valepotriaten in *Valeriana officinalis* durch HPLC. *Pharmazeitische Zeitung*, 1983, 128:2869-2871.
19. Van Meer JH, Labadie RP. Straight-phase and reverse phase high-performance liquid chromatographic separations of valepotriate isomers and homologues. *Journal of chromatography*, 1981, 205:206-212.
20. Graf E, Bornkessel B. Analytische und pharmazeutisch-technologische Versuche mit Baldrian. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1978, 118:503-505.
21. Hänsel R, Schultz J. Valerensäuren und Valerenal als Leistoffe des offizinellen Baldrians. Bestimmung mittels HPLC-Technik. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1982, 122:333-340.

22. Leathwood PD, Chauffard F. Quantifying the effects of mild sedatives. *Journal of psychological research*, 1982/1983, 17:115.
23. Leathwood PD, Chauffard F. Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. *Planta medica*, 1985, 2:144-148.
24. Schultz H, Stalz C, Muller J. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study. *Pharmacopsychiatry*, 1994, 27:147-151.
25. Balderer G, Bordely A. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology*, 1985, 87:406-409.
26. Wagner H, Jurcic K, Schaette R. Comparative studies on the sedative action of *Valeriana* extracts, valepotriates and their degradation products. *Planta medica*, 1980, 37:358-362.
27. Santos MS et al. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract, involvement of the GABA carrier. *Archives of international pharmacodynamics*, 1994, 327:220-231.
28. Santos MS et al. An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in synaptosomes. *Planta medica*, 1994, 60:278-279.
29. Santos MS et al. The amount of GABA present in the aqueous extracts of valerian is sufficient to account for <sup>3</sup>H-GABA release in synaptosomes. *Planta medica*, 1994, 60:475-476.
30. Wagner H, Jurcic K. On the spasmolytic activity of *Valeriana* extracts. *Planta medica*, 1979, 37:84-89.
31. Houghton P. Herbal products: valerian. *Pharmacy journal*, 1994, 253:95-96.
32. Hazelhoff B, Malingre TM, Meijer DKF. Antispasmodic effects of *Valeriana* compounds: An *in vitro* and *in vitro* study on the guinea pig ileum. *Archives of international pharmacodynamics*, 1982, 257:274-278.
33. Krieglstein J, Grusla D. Zentraldämpfende Inhaltsstoffe im Baldrian. Valepotriate, Valerensäure, Valeranon und ätherisches Öl sind jedoch unwirksam. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1988, 128:2041-2046.
34. German Commission E Monograph, *Valerianae radix*. *Bundesanzeiger*, 1985, 90:15 May.
35. Tortarolo M et al. *In vitro* effects of epoxide-bearing valepotriates on mouse early hematopoietic progenitor cells and human T-lymphocytes. *Archives of toxicology*, 1982, 51:37-42.
36. Braun R. Valepotriates with an apoxide structure-oxygenating alkylating agents. *Planta medica*, 1982, 41:21-28.
37. Tufik S. Effects of a prolonged administration of valepotriates in rats on the mothers and their offspring. *Journal of ethnopharmacology*, 1985, 87:39-44.
38. Willey LB et al. Valerian overdose: a case report. *Veterinary and human toxicology*, 1995, 37:364-365.
39. MacGregor FB. Hepatotoxicity of herbal remedies. *British medical journal*, 1989, 299:1156-1157.

---

# Rhizoma Zingiberis

## Definizione

Rhizoma Zingiberis consiste nel rizoma essiccato di Zingiber officinale Roscoe (Zingiberaceae) (1-5).

## Sinonimi

*Amomum zingiber* L. (1-6), *Zingiber blancoi* Massk. (6).

## Alcuni nomi comuni

Ada, adrak, adu, African ginger, ajenjibre, ale, alea, a llam, a llamu, ardak, ardraka, ardrakam, ardrakamu, asunglasemtong ata-le jinja baojiang, beuing, chiang, citaraho, cochin ginger, common ginger, djae, gember, gengibre, gingembre, ginger, ginger root, gnji, gung, halia bara, halia, halija, hli, inchi, Ingberwurgel, inguere, inguru, Ingwer, jahe, Jamaica ginger, janzabeil, kallamu, kan chiang, kanga, kerati, khenseing, khiang, khing, khing-daeng, khing klaeng, khing phueak, khuong, kintoki, jion, kongka, lahja, lei, luya, mangawizi, ngesnges, niamaku, oshoga, palana, palu, rimpang jahe, sa-e, sakanjabir, sge u- gser, shengiang, shenjing, shoga, shonkyoh, shokyo, shouhkyoh, tangawizi, wai, zanja-beel, zangabil ee-e-tar, zingabil urratat, zingibil, zingiberis rhizoma, zinjabil, zingiber, zinam (1, 4, 6-13).

## Descrizione

Pianta erbacea perenne con rizoma sotterraneo digitato. Fusti alti fino a 1,50 m di altezza, con foglie alterne, guainanti avvolgenti, lanceolato-lineari, lunghe 5-30 cm e larghe 8-20 mm, lisce, di colore verde pallido. Fusti fioriferi più corti di quelli sterili e con pochi fiori, ciascuno dei quali è circondato da una brattea sottile e inserito all'ascella di grandi brattee ottuse giallo verdastre, disposte fittamente all'apice del fusto fiorifero in modo da formare una spiga ovato-oblonga. Fiori con calice tubolare superiormente, aperto su un lato; corolla giallo arancio formata da un tubo e tre lobi smussati, oblungo-lineari; 6 staminodi disposti in 2 verticilli, gli esterni inseriti in corrispondenza della fauce corollina; i due staminoidi posteriori piccoli e a trombetta, quello anteriore petaloide, viola e suddiviso in 3 lobi arrotondati; ovario infero, triloculare con stimma fioccoso. Frutto a capsula con piccoli semi arillati (1, 7, 8).

## **Parte utilizzata: rizoma essiccato**

### **Aspetto**

Lo zenzero si presenta in pezzi orizzontali ed irregolari, schiacciati lateralmente, lunghi 3-16 cm, larghi 3-4 cm e spessi fino a 2 cm; talvolta sono tagliati in senso longitudinale; esternamente di color cuoio chiaro tendente al giallo oppure marrone chiaro, longitudinalmente striati e leggermente fibrosi; ramificazioni, note come "dita", che si dipartono obliquamente dai rizomi, piuttosto appiattite, obovate, brevi (circa 1-3 cm in lunghezza); frattura breve ed amilacea, con fibre sporgenti. Internamente la droga è di colore bruno giallastro, con un endoderma giallo che separa la sottile corteccia dall'ampia stele; qua e là si osservano numerosi fasci fibrovascolari, abbondanti cellule oleoresinose con contenuto giallo e vari punti grigiastri più grandi, fasci vascolari distribuiti su tutta la superficie (1-5).

### **Proprietà organolettiche**

Odore aromatico caratteristico; sapore pungente ed aromatico (1-5); colore, internamente, dal giallo chiaro al bruno (1, 4).

### **Esame microscopico**

Corteccia di cellule parenchimatiche isodiametriche con pareti sottili e abbondanti granuli di amido, ciascuno dei quali ha un ilo appuntito e può raggiungere i 50  $\mu\text{m}$  di lunghezza, i 25  $\mu\text{m}$  di larghezza e i 7  $\mu\text{m}$  di spessore; qua e là sono presenti cellule secretorie, con pareti suberizzate e contenuto oleoresinoso di colore bruno giallastro, e fasci delle tracce fogliari associati a fibre. Endoderma bruno chiaro, formato da cellule dalle pareti sottili, suberizzate sulle facce radiali. Stele con tessuto parenchimatico, numerose cellule secretorie contenenti un'oleoresina gialla e vari fasci vascolari collaterali chiusi, dispersi nella stele, con vasi non reticolati, scalariformi e spiralati, non lignificati, spesso associati a cellule strette; la stele contiene un pigmento di colore scuro ed è rinforzata da fibre con pareti sottili, ampio lume, piccole punteggiature oblique simili a fessure e lamella mediana lignificata; alcune delle fibre sono settate (1, 3, 4).

### **Droga in polvere**

Lo zenzero in polvere ha un colore che va dal bianco giallastro al bruno giallastro. È caratterizzato dalla presenza di numerosi frammenti di cellule parenchimatiche dalle pareti sottili, contenenti granuli di amido; frammenti di fibre settate con pareti sottili e punteggiature oblique simili a fessure; frammenti di vasi non lignificati scalariformi, reticolati e spiralati, spesso accompagnati da cellule contenenti un pigmento scuro; oleoresina in frammenti o goccioline con cellule oleifere e cellule resinifere disperse nel parenchima; numerosi granuli di amido, semplici, appiattiti, ovali ed oblunghi, con una protuberanza terminale e con ilo appuntito, lunghi 5-60  $\mu\text{m}$  (di solito 15-30  $\mu\text{m}$ ), larghi 5-40  $\mu\text{m}$  (per lo più 18-25  $\mu\text{m}$ ) e spessi 6-12  $\mu\text{m}$  (per lo più 8-10  $\mu\text{m}$ ), con sottili striature trasversali abbastanza accentuate (1-4).

## **Areale di diffusione**

La pianta è probabilmente originaria del sud-est asiatico e viene coltivata nelle regioni tropicali di entrambi gli emisferi. Viene coltivata per scopi commerciali in Africa, Cina, India e Giamaica; l'India è il principale produttore al mondo (1, 4, 6, 7, 10, 14).

## **Tests di identificazione**

*Rhizoma Zingiberis* viene identificato sulla base delle sue caratteristiche macroscopiche ed organolettiche, tra cui la forma caratteristica, il colore, il sapore pungente e la presenza di olio essenziale. Inoltre, l'identificazione viene effettuata anche con tests microchimici (1-5).

## **Test di purezza**

### **Microbiologia**

Nei prodotti a base di *Rhizoma Zingiberis*, la ricerca di *Salmonella* sp. deve avere esito negativo. I limiti massimi accettabili per gli altri microrganismi sono i seguenti (15-17). Per la preparazione di decotti: batteri aerobici - non più di  $10^7$ /g; funghi - non più di  $10^5$ /g; *Escherichia coli* - non più di  $10^2$ /g. Preparazioni per uso interno: batteri aerobici - non più di  $10^5$ /g o ml; funghi - non più di  $10^4$ /g o ml; enterobatteri e alcuni batteri Gram-negativi - non più di  $10^3$ /g o ml; *Escherichia coli* - 0/g o ml.

### **Materiali organici estranei**

Non più del 2,0% (1). Lo zenzero in polvere viene spesso adulterato con zenzero esaurito (8).

### **Ceneri totali**

Non più del 6,0% (2, 3).

### **Ceneri insolubili negli acidi**

Non più del 2,0% (5).

### **Materiali di estrazione solubili in acqua**

Almeno il 10% (3, 4).

### **Materiali di estrazione solubili in alcool**

Almeno il 4,5% (3).

### **Residui di pesticidi**

Secondo le norme nazionali. Di solito, la soglia massima per i residui di aldrina e dieldrina in *Rhizoma Zingiberis* è di 0,05 mg/kg (17). Per gli altri pesticidi, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (15) e quelle sui residui di pesticidi prevedibilmente assumibili con la dieta (18).

### Metalli pesanti

Per il piombo e per il cadmio si consiglia di non superare il limite di 10 e 0,3 mg/kg nel prodotto finito (15).

### Tracce di radioattività

Per l'analisi di stronzio 90, iodio 131, cesio 134, cesio 137 e plutonio 239, v. le linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (15).

### Altri tests di purezza

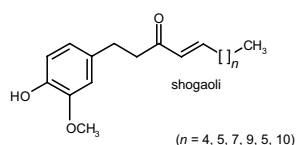
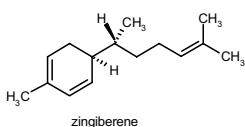
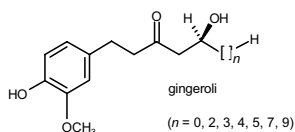
Tests chimici e per la determinazione dell'umidità secondo le norme nazionali.

### Tests chimici

Contiene almeno il 2% v/p di olio essenziale (1). La determinazione viene effettuata secondo il metodo descritto nelle linee guida dell'OMS (15). Analisi qualitativa mediante cromatografia su strato sottile (1); analisi qualitativa e quantitativa degli oli di zenzero mediante cromatografia gassosa e cromatografia liquida ad alta risoluzione per determinare il contenuto di gingeroli, shogaoli,  $\alpha$ -zingiberene,  $\beta$ -bisabolene,  $\beta$ -sesquifellandrene e *ar*-curcumene (19).

### Principali costituenti chimici

Il rizoma contiene l'1-4% di olio essenziale e un'oleoresina. La composizione dell'olio essenziale varia in funzione della provenienza geografica delle piante, ma i principali costituenti, gli idrocarburi sesquiterpenici (responsabili dell'aroma), sembrano essere una presenza costante. Questi composti comprendono (-)-zingiberene, (+)-*ar*-curcumene, (-)- $\beta$ -sesquifellandrene e  $\beta$ -bisabolene. Inoltre, sono presenti aldeidi monoterpenici e alcoli. I costituenti che conferiscono l'odore acre alla droga e probabilmente anche parte delle sue proprietà antiemetiche sono stati identificati negli 1-(3'-metossi-4'-idrossifenil)-5-idrossialcani-3-oni, noti come [3-]-, [8]-, [10]- e [12]-gingeroli (caratterizzati da una catena laterale formata rispettivamente da 7-10, 12, 14 o 16 atomi di carbonio) e nei corrispondenti prodotti di deidratazione, noti come shogaoli (1, 4, 6, 14, 19). Qui di seguito sono riportate alcune strutture rappresentative dei gingeroli e degli shogaoli e quella del zingiberene.





## **Forme farmaceutiche**

Polvere delle radici allo stato secco, estratto, compresse e tintura (2, 14). Lo zenzero in polvere deve essere conservato in recipienti ben chiusi (purché non di plastica) che non consentano l'ingresso dell'umidità. Conservare al riparo dalla luce, in luogo fresco ed asciutto (4, 5).

## **Usi medici**

### ***Usi avvalorati da dati clinici***

Profilassi della nausea e del vomito associati a cinetosi (20-23), nausea post-operatoria (24), vomito maligno delle gravide (25) e mal di mare (26, 27).

### ***Usi descritti nelle Farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale***

Trattamento di dispepsia, flatulenza, coliche, vomito, diarrea, spasmi e altri disturbi gastrici (1, 2, 4, 9, 21). Lo zenzero in polvere viene usato anche nel trattamento della febbre e del raffreddore, per stimolare l'appetito, come antagonista dei narcotici (1, 2, 4, 6, 11, 12, 21) e come agente antiinfiammatorio per il trattamento dell'emicrania e delle malattie reumatiche e muscolari (9, 11, 12, 28).

### ***Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici***

Trattamento della cataratta, del mal di denti, dell'insonnia, della calvizie e delle emorroidi e per aumentare la longevità (9, 10, 12).

## **Farmacologia**

### ***Farmacologia sperimentale***

#### **Attività colagoga**

Per 3 ore dopo la somministrazione endoduodenale di un estratto acetonic (conente principalmente oli essenziali) della radice di zenzero è stato osservato nel ratto un aumento della secrezione biliare, mentre l'estratto acquoso è risultato inattivo (29). I principi attivi dell'olio essenziale sono stati identificati nel [6]- e nel [10]-gingerolo (29).

Nei topi, la somministrazione orale di un estratto acetonic di zenzero (75 mg/kg), [6]-shogaolo (2,5 mg/kg) o [6]-, [8]- oppure [10]-gingerolo ha aumentato la motilità gastrointestinale (30) e questa attività è risultata paragonabile o leggermente inferiore a quella della metoclopramide (10 mg/kg) e del domperidone (30). Sembra che [6]-, [8]- o [10]-gingerolo esplichino un'attività antiserotoninergica ed è stato suggerito che gli effetti dello zenzero sulla motilità gastrointestinale possano dipendere da questa attività (30, 31). La modalità di somministrazione sembra essere critica negli studi sulla motilità gastrointestinale. Per esempio, sia il [6]-gingerolo che il [6]-shogaolo hanno inibito la motilità intestinale quando somministrati per via endovenosa, mentre la hanno aumentata quando somministrati oralmente (6, 12, 32).

### **Attività antiemetica**

L'azione emetica periferica del solfato di rame è stata inibita in cani trattati con una dose intragastrica dell'estratto di zenzero (33), ma un estratto di zenzero non ha inibito nei piccioni l'emesi indotta da emetici centrali come l'apomorfina e la digitale (34). Questi risultati suggeriscono che l'attività antiemetica dello zenzero sia periferica e che non coinvolga il sistema nervoso centrale (11). L'azione antiemetica dello zenzero è stata attribuita all'azione combinata degli zingeroni e degli shogaoli (11).

### **Attività antiinfiammatoria**

Uno dei meccanismi dell'infiammazione è l'aumentata ossidazione dell'acido arachidonico, che, metabolizzato dalla cicloossigenasi e dalla 5-lipossigenasi, porta a produrre la prostaglandina  $E_2$  e il leucotriene  $B_4$ , due potenti mediatori dell'infiammazione (28). Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'estratto di zenzero con acqua calda inibisce l'attività della cicloossigenasi e della lipoossigenasi nella cascata dell'acido arachidonico; quindi, l'attività antiinfiammatoria della droga può essere dovuta nella diminuzione nella formazione di prostaglandine e leucotrieni (35). La droga è risultata essere anche un potente inibitore della trombassano sintasi e ha aumentato i livelli della prostaciclina senza contemporaneamente provocare un aumento delle prostaglandine  $E_2$  o  $F_{2\alpha}$  (36). Studi *in vivo* hanno mostrato che la somministrazione orale di estratti di zenzero diminuisce l'edema della zampa del ratto (37, 38). La potenza di questi estratti è risultata paragonabile a quella dell'acido acetilsalicilico. Il [6]-shogaolo ha inibito l'edema indotto dalla caragenina nella zampa del ratto innattivando la cicloossigenasi (39). Due dialdeidi diterpeniche tipo labdano, isolate da estratti di zenzero, hanno recentemente mostrato di essere degli inibitori *in vitro* della 5-lipossigenasi umana (40).

### **Farmacologia clinica**

#### **Attività antinausea e antiemetica**

Studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione orale della radice di zenzero in polvere (940 mg) è più efficace del dimenidrinato (100 mg) nel prevenire i sintomi gastrointestinali della cinetosi (22). I risultati di questo studio suggeriscono che lo zenzero non eserciti un'azione centrale sul centro del vomito, ma agisca direttamente sul tratto gastrointestinale per mezzo delle sue proprietà aromatiche, carminative e assorbenti, aumentando la motilità gastrica e l'assorbimento di acidi e tossine (22).

L'efficacia dello zenzero in polvere nella prevenzione del mal di mare è stata valutata in studi clinici randomizzati e in doppio cieco (26, 27). I risultati di uno di questi studi hanno dimostrato che lo zenzero somministrato oralmente è statisticamente più efficace del placebo nel diminuire l'incidenza del vomito e della sudorazione fredda a partire da 4 ore dopo la somministrazione (27). Un altro studio ha confrontato gli effetti in 1489 soggetti di sette farmaci antiemetici da banco o a prescrizione nella prevenzione del mal di mare. Lo studio ha concluso che lo zenzero è altrettanto efficace degli altri antiemetici sperimentati (26).

Almeno otto studi clinici hanno valutato gli effetti della radice di zenzero sui sintomi della cinetosi. Quattro di questi studi hanno dimostrato che la radice di zenzero per via orale è efficace nella profilassi della nausea e del vomito. Altri tre studi hanno concluso che lo zenzero non è più efficace del placebo nel trattamento della cinetosi (23, 41, 42). Questi risultati contraddittori sembrano dipendere dagli obiettivi degli studi. Gli studi clinici che sono stati focalizzati sulle reazioni gastrointestinali tipiche della cinetosi hanno registrato risposte migliori di quelli che sono stati focalizzati principalmente sulle risposte che coinvolgono il sistema nervoso centrale.

Recentemente, è stata presa in considerazione l'ipotesi che l'effetto antiemetico dello zenzero possa dipendere da un aumento dello svuotamento gastrico. Due studi clinici hanno però dimostrato che la somministrazione orale di zenzero non ha effetti sulla velocità dello svuotamento gastrico quando misurata mediante scintigrafia gastrica sequenziale (43) o con il metodo dell'assorbimento del paracetamolo (44).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco e cross-over, la somministrazione orale di polvere di zenzero (250 mg 4 volte al giorno) è risultata efficace nel trattamento del vomito maligno delle gravide (25). Sia la gravità della nausea che il numero di conati di vomito sono risultati significativamente diminuiti (25). Inoltre, in uno studio prospettico randomizzato e in doppio cieco, l'incidenza dei casi di nausea e vomito post-operatori è risultata significativamente inferiore rispetto al placebo in un gruppo di 60 pazienti cui era stato somministrato lo zenzero (24). Gli effetti dello zenzero sulla nausea e sul vomito post-operatori sono risultati altrettanto efficaci o addirittura migliori di quelli della metoclopramide (24, 25). Al contrario, un altro studio randomizzato e in doppio cieco ha concluso che lo zenzero somministrato oralmente (preparato secondo le indicazioni della Farmacopea Britannica) è inefficace nel ridurre l'incidenza della nausea e del vomito post-operatori (46).

### **Attività antiinfiammatoria**

Uno studio cinese ha mostrato che 113 pazienti affetti da dolori reumatici e dolori cronici a carico della fascia lombodorsale cui era stato iniettato un estratto di zenzero al 5-10% nei punti dolenti o nei noduli reattivi hanno beneficiato della scomparsa totale o parziale del dolore, della diminuzione dell'edema alle giunture e del miglioramento o della ripresa della funzione articolare (11). È stato riportato che la somministrazione orale di polvere di zenzero a pazienti affetti da reumatismi o malattie dell'apparato muscoloscheletrico diminuisce in varia misura il dolore e l'edema (28).

### **Controindicazioni**

Nessuna informazione disponibile.

### **Avvertenze**

Nessuna informazione disponibile.

## **Precauzioni**

### ***Precauzioni generali***

I pazienti che assumono anticoagulanti e quelli affetti da malattie della coagulazione devono consultare il medico prima di assumere prodotti contenenti zenzero. La stessa cosa dicasi per i pazienti affetti da calcoli biliari (21).

### ***Interazioni con i farmaci***

Lo zenzero, data la sua capacità di inibire la trombocitosi e di agire come agonista delle prostaglandine, può influire sul tempo di coagulazione e sui parametri immunologici (47, 48). Tuttavia, in uno studio randomizzato e in doppio cieco sugli effetti dello zenzero essiccato sulla funzione piastrinica (2 g/ os al giorno per 14 giorni) non sono risultate differenze tra i tempi di coagulazione dei pazienti che avevano ricevuto lo zenzero e quelli che avevano ricevuto il placebo (49, 50). Dosi massicce (12-14 g) di zenzero possono aumentare l'effetto ipotrombinemico della terapia anticoagulante, ma l'importanza clinica di questa interazione non è stata ancora stabilita.

### ***Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità***

La mutagenicità degli estratti di zenzero costituisce un argomento controverso. Un estratto di zenzero con acqua calda è risultato mutageno nelle cellule B291I e nel ceppo TA 100 di *Salmonella typhimurium*, ma non nel ceppo TA 98 (51). Un certo numero di costituenti dello zenzero fresco si sono rivelati mutageni. Il [6]-gingerolo e gli shogaoli sono risultati mutageni nel *Salmonella*/microsome assay (52) e un aumento della mutagenesi è stato osservato nel ceppo Hs30 di *Escherichia coli* trattato con il [6]-gingerolo (53). Tuttavia, la mutagenicità del [6]-gingerolo e degli shogaoli è risultata soppressa in presenza di diverse concentrazioni di zingerone, un costituente antimutageno dello zenzero (52). Inoltre, è stato segnalato che il succo di zenzero è antimutageno e che sopprime le mutazioni spontanee indotte dal [6]-gingerolo, ad eccezione dei casi in cui a questo composto sono state aggiunte le sostanze mutagene 2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilammide e N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (54). Altri ricercatori hanno segnalato che il succo di zenzero è antimutageno (54, 55).

### ***Gravidanza: effetti teratogeni***

In uno studio cross-over, randomizzato e in doppio cieco, lo zenzero (250 mg/os 4 volte al giorno) è risultato efficace nel trattamento del vomito maligno delle gravide (25). Nel corso di questo studio non sono stati osservati effetti teratogeni a danno dei neonati, alla totalità dei quali sono stati assegnati dopo 5 minuti dalla nascita 9 o 10 punti secondo la scala Apgar (25).

### ***Uso pediatrico***

Sconsigliato nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

### **Altre precauzioni**

Nessuna informazione disponibile sulle interazioni con farmaci e test di laboratorio, sugli effetti non teratogeni in gravidanza o sull'allattamento.

### **Reazioni avverse**

Dermatite da contatto alla punta delle dita nei pazienti sensibili (56).

### **Posologia**

Trattamento della cinetosi in adulti e bambini di età superiore ai 6 anni: 0,5 g 2-4 volte al giorno. Trattamento della dispepsia, 2-4 g al giorno come polvere o estratti (21).

### **Bibliografia**

1. *Standard of ASEAN herbal medicine*, Vol. I. Jakarta, ASEAN Countries, 1993.
2. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed.) Guangzhou, Guangdong Science and Thecnology Press, 1992.
3. *British pharmacopoeia*. London, Her Majesty's Stationary Office, 1993.
4. *African pharmacopoeia, Vol. 1*. 1<sup>st</sup> ed Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
5. *The Japanese pharmacopoeia*, XIII. Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1996.
6. Bisset NG. *Max Wichtl's herbal drugs & phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
7. Keys JD. *Chinese herbs, their botany, chemistry and pharmacodynamics*. Rutland, , VT, CE Tuttle, 1976.
8. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Blakinston, 1950.
9. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, August 8, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical, Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
10. Kapoor LD. *Handbook of Ayurvedic medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1990.
11. Ghazanfar SA. *Handbook of Arabian medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994
12. Chang HM, But PPH, eds. *Pharmacology and applications of Chinese materia medica, Vol. 1*. Singapore, World Scientific Publishing, 1986.
13. Farnsworth NR, Bunayaphatsara N, eds. *Thai medicinal plants*. Bangkok, Prachachon, 1992.
14. Awang DVC. Ginger. *Canadian pharmaceutical journal*, 1982, 125:309-311.
15. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
16. *Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2 Methoden der Biologie*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1996.
17. *European Pharmacopoeia*, 3<sup>rd</sup> ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
18. *Guidelines for predicting dietary intake pesticide residues*, 2<sup>nd</sup> rev. ed. Geneva, , World Health Organization, 1997 (unpublished document WHO/FSF/FOS/97.7; available from Food Safety, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland).
19. Yoshikawa M et al. Qualitative and quantitative analysis of bioactive principles in *Zingiberis rhizoma* by means of high performance liquid chromatography and gas liquid liquid chromatography. *Yakugaku zasshi*, 1993, 113:307-315.

20. Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30<sup>th</sup> ed. London, Pharmaceutical Press, 1993:885.
21. German Commission E Monograph, *Zingiberis rhizoma*. *Bundesanzeiger*, 1988, 85:5 May.
22. Mowrey DB, Clayson DE. Motion sickness, ginger, and psychophysics. *Lancet*, 1982, i:655-657.
23. Holtmann S et al. The anti-motion sickness mechanism of ginger. A comparative study with placebo and dimenhydrinate. *Acta otolaryngologica*, 1989, 108:168-174.
24. Bone ME et al. Ginger root, a new antiemetic. The effect of ginger root on postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Anaesthesia*, 1990, 45:669-671.
25. Fischer-Rasmussen W et al. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*, 1991, 38:19-24.
26. Schimid R et al. Comparison of seven commonly used agents for profilaxis of seasickness. *Journal of travel medicine*, 1994, 1:203-206.
27. Grontved et al. Ginger root against seasickness. A controlled trial on the open sea. *Acta otolaryngologica*, 1988, 105:45-49.
28. Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Medical hypotheses*, 1992, 39:342-348.
29. Yamahara J et al. Cholagogic effect of ginger and its active constituents. *Journal of ethnopharmacology*, 1985, 13:217-225.
30. Yamahara J et al. Gastrointestinal motility enhancing effect of ginger and its active constituents. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1991, 38:430-431.
31. Yamahara J et al. Inhibition of cytotoxic drug-induced vomiting in suncus by a ginger constituent. *Journal of ethnopharmacology*, 1989, 27:353-355.
32. Suekawa M et al. Pharmacological studies on ginger. I. Pharmacological actions of pungent components, (6)-gingerol and (6)-shogaol. *Journal of pharmacobio-dynamics*, 1984, 7:836-848.
33. *Japan centra revuo medicina*, 1954, 112:669.
34. Zhou JG. *Tianjin medical journal*, 1960, 2:131.
35. Mustafa T, Srivastava KC, Jensen KB. Drug development report 9. Pharmacology of ginger, *Zingiber officinale*. *Journal of drug development*, 1993, 6:25-39.
36. Srivastava KC. Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibit platelet aggregation and alter arachidonic acid metabolism. *Biomedica biochimica acta*, 1984, 43:335-346.
37. Mascolo N et al. Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale*). *Journal of ethnopharmacology*, 1989, 27:129-140.
38. Sharma JN, Srivastava KC, Gan EK. Suppressive effects of eugenol and ginger oil on arthritic rats. *Pharmacology*, 1994, 49:314-318.
39. Suekawa M, Yuasa K, Isono M. Pharmacological studies on ginger:IV. Effects of (6)-shogaol on the arachidonic cascade. *Folia pharmacologia Japan*, 1986, 88:236-270.
40. Kawakishi S, Morimitsu Y, Osawa T. Chemistry of ginger components and inhibitory factors of the arachidonic acid cascade. *American Chemical Society Symposium series*, 1994, 547:244-250.
41. Stott JR, Hubble MP, Spencer MB. A double-blind comparative trial of powdered ginger root, hyosine hydrobromide, and cinnarizine in the prophylaxis of motion sickness induced by cross coupled stimulation. *Advisory Group for Aerospace Research Development conference proceedings*, 1984, 39:1-6.
42. Wood CD et al. Comparison of the efficacy of ginger with various antimotion sickness drugs. *Clinical research practice and drug regulatory affairs*, 1988, 6:129-136.

43. Stewart JJ et al. Effects of ginger on motion sickness susceptibility and gastric function. *Pharmacology*, 1991, 42:111-120.
44. Phillips S, Hutchinson S, Ruggier R. *Zingiber officinale* does not affect gastric emptying rate. *Anaesthesia*, 1993, 48:393-395.
45. Phillips S, Ruggier R, Hutchinson SE. *Zingiber officinale* (Ginger), an antiemetic for day case surgery. *Anaesthesia*, 1993, 48:715-717.
46. Arfeen Z et al. A double-blind randomized controlled trial of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia and intensive care*, 1995, 23:449-452.
47. Backon J. Ginger: inhibition of thromboxane synthetase and stimulation of prostacyclin; relevance for medicine and psychiatry. *Medical hypotheses*, 1986, 20:271-278.
48. Backon J. Ginger as an antiemetic: possible side effects due to its thromboxane synthetase activity. *Anaesthesia*, 1991, 46:705-706.
49. Srivastava KC. Isolation and effects of some ginger components on platelet aggregation and eicosanoid biosynthesis. *Prostaglandins and leukotrienes in medicine*, 1986, 25:187-198.
50. Lumb AB. Effect of ginger on human platelet function. *Thrombosis and haemostasis*, 1994, 71:110-111.
51. Yamamoto H, Mizutani T, Nomura H. Studies on the mutagenicity of crude drug extracts. *Yakugaku zasshi*, 1982, 102:596-601.
52. Nagabhushan M, Amonkar AJ, Bhide SV. Mutagenicity of gingerol and shogaol and antimutagenicity of zingerone in *Salmonella*/microsome assay. *Cancer letters*, 1987, 36:221-233.
53. Nakamura H, Yamamoto T. Mutagen and anti-mutagen in ginger, *Zingiber officinale*. *Mutation research*, 1982, 103:119-126.
54. Kda T, Morita M, Inoue T. Antimutagenic action of vegetable factor(s) on the mutagenic principle of tryptophan pyrolysate. *Mutation research*, 1978, 53:351-353.
55. Morita K, Hara M, Kada T. Studies on natural desmutagens: screening for vegetable and fruit factors active in inactivation of mutagenic pyrolysis products from amino acids. *Agricultural and biological chemistry*, 1978, 42:1235-1238.
56. Seetharam KA, Pasricha JS. Condiments and contact dermatitis of the finger tips. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 1987, 53:325-328.

---

# Allegato

## **Partecipanti al gruppo di consultazione dell'OMS per le Piante Medicinali**

Monaco, Germania, 8-10 Luglio 1996

- Dr Keita Arouna, National Institute for Research in Public Health, Bamako, Mali  
Professor Elaine Elisabetsky, Department of Pharmacology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil  
Professor Norman Farnsworth, University of Illinois at Chicago, College of Pharmacy, Chicago, IL, USA  
Professor Harry Fong, University of Illinois at Chicago, College of Pharmacy, Chicago, IL, USA  
Dr Abdel-Aziz M. Habib, Professor of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of Alexandria, Alexandria, Egypt  
Dr Djoko Hargono, Former Head, Directorate General of Drugs and Food Control, Ministry of Health, Jakarta, Indonesia  
Dr Konstantin Keller, Director, Federal Institute of Drug and Medicinal Products, Berlin, Germany  
Professor Fritz H. Kemper, Umweltprobenbanken für Human-Organproben, University of Münster, Münster, Germany  
Mr Eftychios Kkolos, Director, Pharmaceutical Services, Ministry of Health, Nicosia, Cyprus  
Dr Mamadou Koumaré, School of Medicine and Pharmacy, Bamako, Mali  
Dr Gail Mahady, University of Illinois at Chicago, College of Pharmacy, Chicago, IL, USA  
Dr Satish Mallya, Representative, Bureau of Pharmaceutical Assessment, Health Protection Branch, Drugs Directorate, Ottawa, Ontario, Canada  
Professor Tamas Paal, National Institute of Pharmacy, Budapest, Hungary  
Dr Tharnkamol Reanchaoen, Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand  
Dr Gillian Scott, National Botanical Institute, Conservation Biology Research Unit, Cape Town, South Africa  
Dr Geoffrey N. Vaughan, National Manager, Therapeutic Goods Administration, Commonwealth Department of Health, Housing and Community Service, Woden, Australian Capital Territory, Australia  
Mr Tuley De Silva, Special Technical Adviser, United Nations Industrial Development Organization, Vienna, Austria

### ***Segretariato OMS***

- Dr Mary Couper, Medical Officer, Division of Drug Management and Policies, World Health Organization, Geneva, Switzerland  
Dr Martijn ten Ham, Chief, Drug Safety, Division of Drug Management and Policies, World Health Organization, Geneva, Switzerland



Dr Jutta Schill, Technical Officer, Traditional Medicine Programme, Action Programme on Essential Drugs, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr Xiaorui Zhang, Medical Officer, Traditional Medicine Programme, Action Programme on Essential Drugs, World Health Organization, Geneva, Switzerland



# SOCIETÀ ITALIANA DI FITOTERAPIA

Istituto di Biologia Generale dell'Università

Via T. Pendola 62, 53100 Siena

Tel.: 0577233525, Fax: 0577233509

E-mail: giachetti@unisi.it, Website: <http://www.sifit.org>

## **Presidente**

*Daniela Giachetti*

## **Vice-Presidenti**

*Paolo Campagna - Lamberto Monti*

## **Segretario**

*Maria Gigliola Fanelli Carrieri*

## **Altri Membri della Giunta Esecutiva**

*Mauro Busti - Roberto Miccinilli - Piergiorgio Pietta*

## **Revisori dei Conti**

*Roberto della Loggia - Sergio Dimitri - Vito Mastromatteo*

Sono secoli che le piante vengono usate per scopi medicinali e ancora oggi lo sono in tutto il mondo, nei contesti sanitari più disparati e come rimedi domestici. In alcuni Paesi in via di sviluppo, le comunità si affidano in ampia misura ai medici tradizionali ed alle piante medicinali per soddisfare i loro bisogni primari in fatto di salute. Nei paesi industrializzati, i prodotti a base di piante stanno invece diventando sempre più popolari come terapie alternative e complementari.

Questo crescente interesse ha richiamato una maggiore attenzione per le proprietà e gli usi dei prodotti medicinali vegetali, ma ha anche suscitato una certa preoccupazione per la loro qualità, sicurezza ed efficacia. Molte droghe, estratti e principi attivi mancano di dati scientificamente affidabili e nella maggior parte dei Paesi il mercato dei prodotti medicinali vegetali è scarsamente regolamentato con il risultato che spesso essi non sono registrati e neppure controllati.

Questo libro si compone di 28 monografie dedicate a piante medicinali ampiamente usate, scelte sulla base dell'evidenza scientifica della loro sicurezza e della loro efficacia. Ogni monografia si compone di due parti. La prima parte sintetizza i dati delle farmacopee che permettono di controllare la qualità tramite l'esame delle caratteristiche botaniche della pianta e l'esecuzione di tests di identificazione e di determinazione della purezza e di tests per i principali costituenti chimici. La seconda parte, redatta sulla base dei dati raccolti mediante un'ampia analisi della letteratura scientifica, descrive gli impieghi clinici delle droghe, fornendo informazioni dettagliate sulle caratteristiche farmacologiche, sulle controindicazioni, sulle reazioni avverse e sulla posologia.

Lo scopo di queste monografie è quello di promuovere l'armonizzazione internazionale per quanto riguarda il controllo della qualità e l'impiego dei prodotti medicinali vegetali e di servire da modello per l'elaborazione dei formulari nazionali. Inoltre, esse vogliono rappresentare una fonte basilare di informazione scientifica per le autorità regolatorie, i medici, i medici tradizionali, i farmacisti, i produttori ed i ricercatori.