

FARMACOGNOSIA

INTRODUZIONE E DEFINIZIONI

La farmacognosia è una disciplina che fa parte della farmacologia, è un termine greco che significa "conoscenza del farmaco". La farmacognosia ha il compito di riconoscere e descrivere le sostanze naturali impiegate come medicinali o nella loro preparazione (soprattutto vegetali ma anche minerali) sia da un punto di vista botanico, chimico che farmacologico. Affonda le sue radici nella storia dell'uomo, in particolar modo nella cultura greca e araba, permettendo (grazie allo sviluppo delle conoscenze estrattive) di far nascere la branca della farmacologia. Mentre sono pochissime le sostanze animali utilizzate in terapia (insulina dal maiale o sanguisughe per terapie trombolitiche), leggermente più numerose sono le sostanze minerali (allume di rocca come emostatico, magnesia san pellegrino come purgante o solfuro di sodio come diuretico) mentre risultano invece numerosissimi i farmaci di origine vegetale o di semisintesi (ad esempio la morfina, la chinina, la salicilina).

Una *pianta medicinale* è una pianta che contiene sostanze che possono essere utilizzate a fini terapeutici così come sono o come precursori di composti attivi; una *pianta officinale* è invece una pianta che viene utilizzata in qualsiasi officina (farmaceutica, cosmetica, liquoristica, alimentare, ecc...): una pianta medicinale può essere anche officinale se utilizzata nell'officina farmaceutica.

Mentre nel linguaggio comune la *droga* è associata alla sostanza stupefacente o ad una spezia aromatica per la cucina, da un punto di vista farmacognostico la droga identifica la parte animale, vegetale o minerale che contiene in più alta concentrazione una o più sostanze farmacologicamente attive. Le droghe possono essere *organizzate* o *non organizzate* a seconda se è riconoscibile la struttura cellulare di base o meno (ad esempio gelatine, cere, olii, essenze, gomme sono droghe non organizzate).

Riconoscimento di una droga

La droga può essere reperita in diverse forme:

- a. *Droga intera*: può essere sia fresca che essiccata, per riconoscerla si analizzano i caratteri morfologici e organolettici;
- b. *Droga triturrata*: può anche essere polverizzata, tagliata o non organizzata e per il riconoscimento si procede con tecniche di analisi microscopica e/o colorimetrica;
- c. *Estratto o principio attivo*: è la situazione più complessa da gestire poiché occorre procedere con tecniche cromatografiche o spettrofotometriche e dosaggi biologici per quantificare il principio attivo.

L'analisi della droga è condotta in tre distinte fasi:

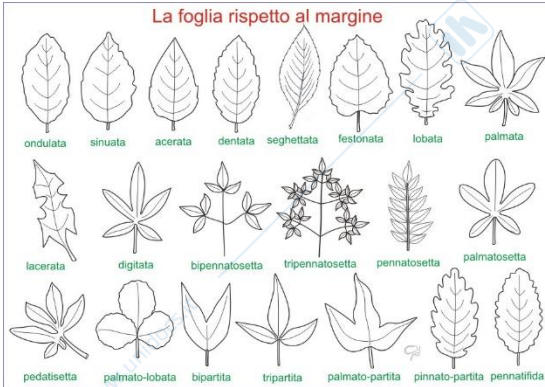
1. *Analisi morfologica*
2. *Analisi microscopica*
3. *Analisi chimico-fisica e biologica*

ANALISI MORFOLOGICA

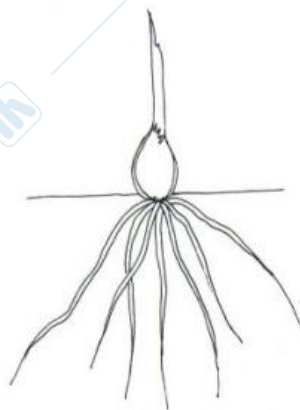
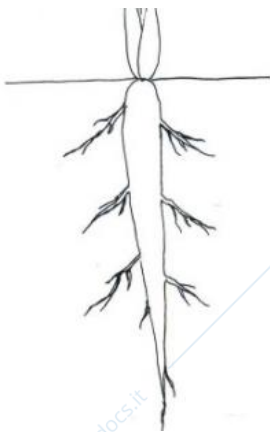
La prima valutazione della droga è effettuata, soprattutto se intera e fresca, per osservazione diretta per *analisi macroscopica/autoptica*: è un'analisi fondata sulla valutazione della forma, delle dimensioni, del colore, delle caratteristiche superficiali della trama del tessuto, del comportamento

alla frattura e dell'aspetto al taglio. Se le droghe risultano essiccate e impaccate sono poco visibili, per cui occorre reidratarle con acqua o glicerina e cercare di recuperare quanto possibile dell'aspetto originale.

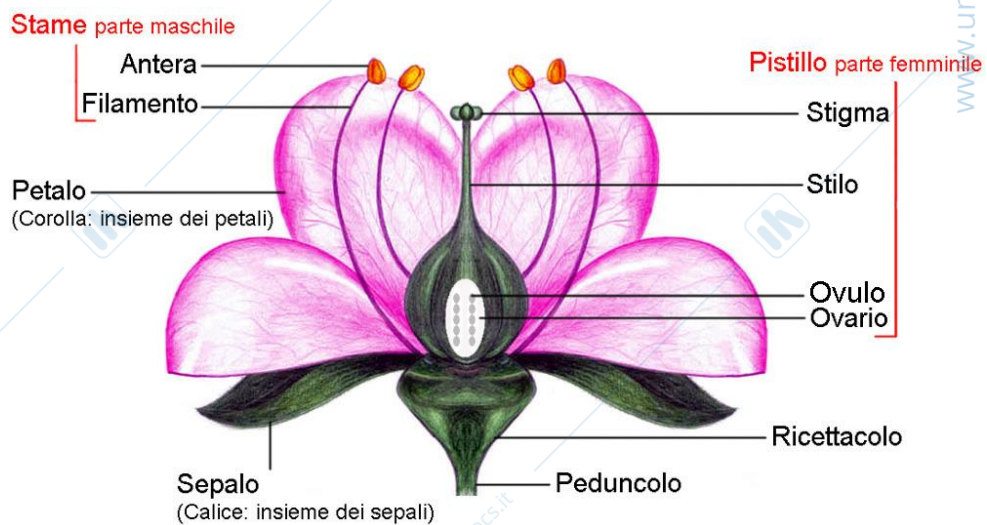
Della foglia si valuta il *margin*e e la *forma*, la presenza del *picciolo*, se ne descrive la *filotassi* e se ne analizza il sistema vascolare.

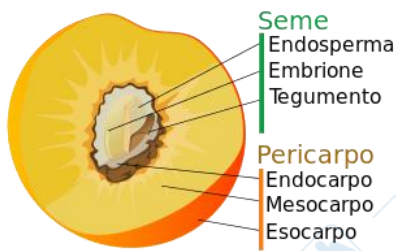


Delle radici occorre valutare se sono a *fitton*e (radice principale perpendicolare al terreno e poche radici secondarie), *fasciolate* (radice principale atrofizzata e molte radici secondarie) o *tubero*se (con formazione ovoidale a partire dal tessuto parenchimatico e poche radici secondarie).



Se la droga è costituita da un fiore occorre valutare se si tratta di un *fiore semplice* o una *infiorescenza*, occorre descriverne la *struttura di corolla, petali, sepal*i (*gamosepalo*, se i sepal*i* sono fusi e il calice è tubiforme o *dialipetalo* se i sepal*i* sono separati), *l'apparato sessuale* (stami-androceo, pistilli-gineceo). L'infiorescenza inoltre può essere inoltre *sessile* o *pedicellata* se sostenuta da peduncolo o da gambo.





Del frutto occorre valutare se è *carnoso* (*esocarpo*, *mesocarpo* ed *endocarpo* sono visibili e distinguibili) oppure *secco* (le tre parti del pericarpo sono secche e lignificate); nel caso fosse secco può essere *deiscente* o *indeiscente* (può aprirsi per liberare semi, come nel caso del baccello, oppure aprirsi solo a maturazione avvenuta, come nel caso della castagna).

I semi rappresentano la trasformazione dell'ovulo dopo la fecondazione e se ne distingue un *guscio* e una *mandorla*.

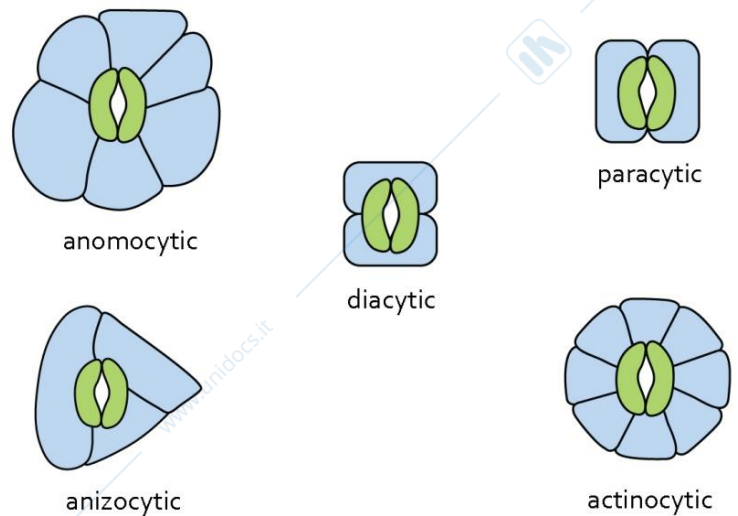
L'*indagine organolettica* permette di distinguerne e valutarne sia il sapore che l'odore.

ESAME MICROSCOPICO

L'esame microscopico è fondamentale in caso il materiale sia polverizzato, frammentato o sezionato: occorre prima di tutto trattarlo con acqua, glicerolo o cloralio idrato per ammorbidire il materiale e renderlo trasparente per il microscopio.

Si possono ricercare peli (semplici protettori, peli ghiandolari, peli unicellulari o peli pluricellulari), cloroplasti, depositi cristallini (ad esempio depositi di ossalato di calcio), ghiandole schizogene (depositi di produzione e stoccaggio dell'aroma).

È opportuno anche analizzare una sezione della foglia e contare e descrivere gli *stomi*: essi possono essere *anisocitici* (le cellule di guardia non sono uguali per forma e dimensioni, una è sempre più piccola delle altre), *anomocitici* (le cellule di guardia sono disposte irregolarmente rispetto allo stoma), *paracitici* (la rima stomatica è parallela alla sezione delle cellule di guardia) o *diacitici* (la rima stomatica è perpendicolare alla disposizione delle cellule di guardia).



Per la corretta identificazione della pianta è importante ricavare l'*indice stomatico*, caratterizzato dal numero di stomi rapportato al numero complessivo di stomi e cellule epidermiche totali per unità di superficie.

$$\text{Indice stomatico} = \frac{100 S}{E + S}$$

S = numero di Stomi

E = numero cell. Epidermiche

ANALISI CHIMICO-FISICA E BIOLOGICA

L'analisi chimico-fisica di una droga permette di determinarne al meglio le caratteristiche e le proprietà intrinseche del composto, molto spesso definite con tecniche colorimetriche.

Tra le analisi che è possibile condurre si ricordano:

- INDIVIDUAZIONE ISTOCHEMICA DEI CONTENUTI CELLULARI

- *Pareti cellulari cellulosiche*: si aggiunge cloruro di zinco iodato, dopo alcuni minuti si aggiunge una goccia di acido solforico che, in presenza di cellulosa, colorerà il campione di blu o blu-violetto;
- *Carbonato di calcio*: depositi o cristalli sono solubili con acido acetico dando effervescenza;
- *Ossalato di calcio*: i cristalli sono insolubili in acido acetico ma solubili in acido cloridrico senza effervescenza. La mancata dissoluzione indica con tutta probabilità depositi di amido;
- *Granuli di amido*: l'aggiunta di piccole quantità di iodio colora il campione di blu-rossastro;
- *Idrossiantrachinoni*: l'aggiunta di una goccia di KOH porta a colorazione rossa;
- *Mucillagine*: l'aggiunta di nero di china al campione secco porta alla formazione di frammenti trasparenti su fondo scuro che, per aggiunta di ematosilina, si colorano in rosso-violetto;
- *Tannino*: colorazione blu-nerastra o blu-verdastra per aggiunta di cloruro ferrico ed esposizione a lampada di Wood.
- DETERMINAZIONE DELL'INDICE DI RIGONFIAMENTO: analisi adatta per droghe a mucillagini, pectine o emicellulose. Si trasferisce 1g di sostanza in cilindro graduato con acqua e ripetutamente agitato per un'ora: si determina la variazione di volume che corrisponde al *grado di rigonfiamento*, un parametro specifico per ogni droga.
- DETERMINAZIONE DELL'INDICE SCHIUMATICO: è una analisi adatta alla valutazione di droghe contenente saponine. Si prende 1g di sostanza, si addiziona a 100mL di acqua e si bolle per 30'. Dopo di ciò, si filtra la soluzione e si pone in diverse provette con concentrazione crescente: ogni provetta viene scossa e viene presa in esame solo quella che genera una schiuma alta 1cm. L'*indice schiumatico* esprime la tendenza di una sostanza a dare schiuma ed è dato dalla formula $I=1000/a$ dove a rappresenta la concentrazione minima alla quale ottengo 1cm di schiuma.

Nel caso venga fornito direttamente il principio attivo isolato o l'estratto, posso solo analizzare tramite tecniche analitiche strumentali come la cromatografia o la spettrometria per ottenere conferma della presenza di determinati principi attivi e valutarne la concentrazione.

Da un punto di vista prettamente biologico, le analisi vengono condotte principalmente (salvo espressa richiesta) sulle piante di cui l'attività farmacologica è ignota invece che sul principio attivo. Per fare un'*indagine delle proprietà bio-farmacologiche di una droga* è necessario condurre un *saggio bio-guidato*: alle tecniche estrattive sono associati test in vitro, ex vivo o in vivo per testare quale parte della pianta mostra la più alta attività biologica e successivamente verificare quale agente ha promosso una determinata azione.

FATTORI CHE INFLUENZANO IL CONTENUTO IN PRINCIPI ATTIVI DI UNA PIANTA MEDICINALE

Affinché la produzione di una pianta per la raccolta di un determinato principio attivo avvenga con successo, occorre tenere conto di alcuni fattori che possano modificarne la concentrazione nel vegetale. I principali fattori da tenere in considerazione sono i fattori di tipo naturale e di tipo artificiale.

Fattori naturali

Dal punto di vista dei fattori naturali che possano modificare il contenuto di principio attivo di una determinata specie vegetale, occorre tenere in considerazione e valutare l'apporto di essi in due specifici settori, cioè l'azione sulla pianta (*fattori endogeni-genetici*) e l'azione sull'ambiente (*fattori esogeni-ecologici*): modifiche di tali fattori possono incidere quantitativamente e qualitativamente sulla resa di raccolta di uno specifico principio attivo.

I fattori naturali endogeni sono fondamentalmente quattro:

1. **TEMPO BALSAMICO:** è l'anno in cui c'è il massimo contenuto di principi attivi nella droga. Occorre operare una suddivisione del tipo di raccolta in base *piante annuali* (raccolta a sviluppo completo), *piante biennali* (raccolta nel secondo anno di vita) e *piante perenni* (tempi balsamici molto più lunghi del normale ma che dipendono dalla tipologia di pianta). Oltre alla valutazione del tempo balsamico, occorre valutare anche il *calendario di raccolta*, cioè il periodo dell'anno in cui operare la raccolta, che dipende principalmente dal tipo di droga da raccogliere:
 - a. FUSTO: raccolta in inverno o all'inizio della primavera, prima della gemmazione;
 - b. CORTECCIA: raccolta in primavera per abbondanza delle cellule del tessuto parenchimatico e per facilità di raccolta;
 - c. RADICI/RIZOMA/BULBI/STOLONI: raccolta in autunno o in inverno per facilità di raccolta e perché le piante perenni sono in quiescenza e producono molti più metaboliti secondari;
 - d. GEMME: raccolta alla fine dell'inverno o all'inizio della primavera;
 - e. FOGLIE: raccolta a primavera 2-3 ore dopo il levare del sole prima della fioritura. Fanno eccezione la *belladonna* (raccolta a luglio-agosto in piena fioritura) e la *digitale* (pianta biennale nonostante il principio attivo sia più concentrato il primo anno: il primo anno le foglie sono veramente piccole e sarebbero inutili);
 - f. FIORI E INFIORESCENZE: raccolta al mattino a completa fioritura. Fa eccezione la *camomilla* che viene raccolta quando i capolini sono ancora in bottone;
 - g. FRUTTI: se *carnosi* vengono raccolti a completa maturità, se *secchi indeiscenti* (frutti secchi che non si aprono naturalmente) vengono raccolti prima della completa maturità, se *secchi deiscenti* (frutti secchi che si aprono naturalmente) sono raccolti a completa maturità prima della apertura;
 - h. TUTTA L'ERBA: raccolta a completa fioritura usando l'accortezza di eliminare i rami più legnosi;
 - i. SEMI: raccolta a completa maturazione se frutto secco, poco prima della maturità se frutto carnoso (dopo la maturità le caratteristiche organolettiche possono peggiorare). Nel caso di frutti secchi deiscenti occorre valutare una possibile perdita di droga;
2. **SELEZIONE DELLA SPECIE:** operare una selezione dei chemiotipi con concentrazione maggiore di principi attivi. Nell'operare la selezione dei semi delle piante con maggior produzione del metabolita desiderato si effettua una *selezione massale*, che permette nel tempo di aumentare la resa del principio attivo e di evitare la degenerazione della specie selezionata. La *selezione genealogica* permette di utilizzare un particolare individuo e seguirne la discendenza attraverso generazioni e permette di selezionare l'individuo con

caratteristiche migliori o con miglior resistenza all'ambiente esterno. Entrambi i tipi di selezione hanno permesso in molti casi anche di raddoppiare la produzione desiderata (nel primo caso nella produzione degli alcaloidi della china, nel secondo nella resa di morfina nel papavero);



3. **IBRIDAZIONE:** permette di incrociare individui geneticamente diversi per ottenere piante dalle caratteristiche quali-quantitative migliori e può essere operata tra individui della stessa specie o di specie affini (e.g. la menta piperita è ottenuta dall'incrocio di *M. viridis* e di *M. aquatica*). Lo scopo è ottenere una resa maggiore o una maggiore resistenza ai patogeni, tuttavia questi individui non possono riprodursi naturalmente ma solo per via vegetativa;

4. **MANIPOLAZIONI GENETICHE:** vengono operate modifiche per ottenere piante con modifiche quali-quantitative migliori dal punto di vista dei principi attivi. La più comune forma di manipolazione genetica è la *poliploidia* dove i semi della pianta di interesse vengono trattati con colchicina a caldo, ottenendo un aumento della produzione di cromosomi e di conseguenza una pianta più grande.

I fattori endogeni costituiscono un netto miglioramento nella produzione della quantità di principio attivo, ma per agire sulla qualità occorre

operare altri tipi di modifiche, soprattutto a livello dell'ambiente di coltivazione. I fattori naturali esogeni sono principalmente tre:

1. **CONDIZIONI CLIMATICHE:** intensità e qualità della *luce* sono essenziali per lo sviluppo della pianta, dato che sono parte centrale della fotosintesi, ma allo stesso tempo è opportuno valutare anche le piante che necessitano di zone più ombrose. Sono sconsigliate forti *escursioni termiche*, che sono sfavorevoli nella crescita della pianta. Mentre la *latitudine* influenza il contenuto lipidico, l'*altitudine* influenza la composizione in principi attivi. Le *basse temperature* scoraggiano la produzione di olii essenziali da parte delle piante, che di conseguenza dovrebbero essere cresciute in *climi temperati caldi*. Le piante che invece crescono in *ambienti caldi e tropicali* sono più propense a produrre acidi grassi saturi (e.g. acido palmitico, burro di cacao, ecc...) mentre quelle che crescono in un *clima mediterraneo* producono più facilmente acidi grassi insaturi, con un grado di insaturazione che aumenta con la diminuzione della temperatura: l'olio di oliva prodotto in Italia ha un indice di insaturazione più alto del corrispettivo olio prodotto in Marocco. Il periodo della giornata in cui vengono raccolte le piante incide sul loro contenuto in principi attivi. Alcuni esempi:
 - a. *L'aconito e la cicuta sono tossici in Italia ma non lo sono nei paesi del nord;*
 - b. *Il timo e la menta sono più ricchi di principi attivi se coltivati in pianura, a differenza della valeriana che opera in un contesto opposto;*

- c. *La belladonna predilige le alte temperature, nei paesi nordici deve avere una buona esposizione al sole;*
 - d. *I glicosidi digitalici sono presenti maggiormente nelle piante raccolte nel pomeriggio invece che nella notte.*
2. **COMPOSIZIONE DEL TERRENO:** se la pianta è spontanea non è possibile andare a modificare le caratteristiche del terreno, mentre se si tratta di una coltivazione di piante medicinali occorre porre molta attenzione. Ad esempio:
- a. *Le piante ad essenza (e.g. la salvia), necessitano di terreni sabbiosi;*
 - b. *La valeriana e l'altea hanno una bassa resa in principi attivi se crescono in terreni paludosi e umidi;*
 - c. *La camomilla predilige terreni acidi mentre il papavero non li tollera;*
 - d. *In terreni umidi le ombrellifere perdono aroma e le solanacee il titolo in alcaloidi;*
 - e. *L'azoto è fondamentale per la valeriana e la genziana, ma ha un effetto negativo sulla camomilla;*
 - f. *La digitale è ricca di principi attivi se coltivata in terreni ricchi di manganese e ne è povera in terreni calcarei;*
3. **ALLOPATIA:** il posizionamento di altre piante nelle vicinanze di una determinata pianta medicinale ne stimola lo sviluppo di uno specifico principio attivo. Chiari esempi sono l'*Arnica montana* (non cresce in monocultura), lo *stramonio* (favorito dal lupino) e la *belladonna* (favorita dall'assenzio).

Fattori artificiali

I fattori artificiali che possono influire sulla resa in principio attivo sono principalmente due: la raccolta e il processo di essiccazione.

RACCOLTA

La raccolta deve essere operata in maniera accorta e da personale specializzato, avendo cura di preservare le singole parti che si intende prelevare.



La *foglia* deve essere raccolta con tutto il picciolo, deve essere integra e in buono stato e devono essere eliminate le foglie secche, ingiallite o marcatamente contaminate: il picciolo dovrà essere rimosso in seguito.

Il *fiore* deve essere raccolto con il peduncolo optando per il miglior momento della giornata per la raccolta; stesso principio deve essere operato per le piante contenenti olii essenziali: se raccolte nelle ore troppo calde gli olii possono evaporare, se invece vengono raccolte al mattino presto, la rugiada può diluire questi olii. Le parti *ipogee* vengono raccolte in inverno con strumenti tali da poter rimuovere solo parte della droga.

Alla raccolta segue la fase di *mondatura*, dove la droga è lavata per eliminare residui di terra o contaminanti: se la droga è un bulbo ne vengono fatte delle scaglie longitudinali, se un rizoma o una radice vengono fatte a dischi o a pezzi. La foglia, privata del picciolo, ed il fiore, privato del peduncolo, sono usati come tali.

ESSICCAZIONE

L'essiccazione può essere operata con metodi naturali o per liofilizzazione, mentre se è utilizzata per tinture madri viene utilizzata fresca. L'acqua deve essere eliminata perché veicolo di muffe e batteri che possono modificare la resa in metaboliti secondari e le caratteristiche organolettiche della droga.

In aggiunta a ciò, l'acqua è il mezzo in cui operano gli enzimi del vegetale e fintanto che sarà presente acqua, gli enzimi protrarranno la loro opera di degradazione dei metaboliti: l'essiccazione non porta ad una inattivazione irreversibile degli enzimi, ma li conduce ad una fase di *quiescenza*.

Il processo di essiccazione non deve essere troppo rapido e condotto a temperature troppo alte per non ottenere prodotti fragili o alterati in contenuto: *foglie* o *fiori* dovrebbero essere essiccati tra i 20-40 °C, parti più dure come *radice*, *rizomi* o *corteccia* si possono toccare i 60-70 °C.

Ad esempio, nel processo di essiccazione della *digitale*, un'essiccazione a 20-40 °C porta la massima resa in principi attivi, con una perdita del 50% in contenuto a temperature di 60-70 °C e una perdita totale a 90 °C: la quantità di acqua residua dopo l'essiccazione deve essere del 5%.

L'essiccazione può essere condotta con varie metodologie che variano a seconda se l'inibizione enzimatica è reversibile o non reversibile:

• *TECNICHE DI INIBIZIONE ENZIMATICA REVERSIBILE*



o Essiccazione su graticci: prevede semplicemente la disposizione della droga da seccare su dei graticci (o in alternativa appese) da esporre al sole. La temperatura raggiunta è di 20-40 °C e all'economicità del processo va anteposto un grande lavoro di manodopera e tempi lunghi di preparazione e lavorazione, con risultati spesso inconcludenti;

o Serre schermate: le droghe vengono esposte su un graticcio o appese all'interno di una serra che riscalda l'aria in ingresso per mezzo di un pannello solare e permettere

una temperatura costante all'interno del macchinario. Le temperature raggiungibili non sono molto alte ed è il processo favorito per le droghe più fragili;

o Autoriscaldamento: le droghe vengono disposte sui graticci e l'ambiente di essiccazione è riscaldato per mezzo di una pompa di calore. La temperatura raggiunta è più alta ma le droghe necessitano di essere girate spesso;

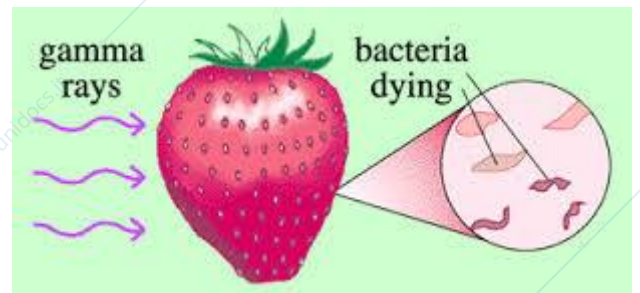
o Essiccatori dinamici: questo sistema non prevede l'intervento dell'uomo poiché la droga è disposta su rulli trasportatori in continuo movimento. Il costo di gestione è tuttavia più elevato;

o Essiccazione per sublimazione: il processo è più conosciuto come *liofilizzazione*. Si porta la droga a -20/-40 °C congelandola. Alle basse temperature è associata anche una bassa pressione, così che l'acqua contenuta all'interno venga rapidamente eliminata passando dallo stato solido a quello gassoso. La droga diventa molto fragile e si polverizza e deve essere opportunamente stoccata e conservata: è il processo prediletto in caso di sostanze termolabili come ormoni, antibiotici, vitamine, ecc...

L'acqua rimossa mette gli enzimi in stato di quiescenza e lo stato poroso della sostanza la rende facilmente reidratata.

- **TECNICHE DI INIBIZIONE ENZIMATICA IRREVERSIBILE**

- **Stabilizzazione:** le droghe vengono trattate in autoclave con vapori di acqua ed etanolo e poi viene essiccata, questo per arrestare tutti i processi enzimatici in modo permanente. La stabilizzazione non può mai essere operata per piante con prodotti termolabili o contenenti succhi. I grandi limiti di questa pratica sono fondamentalmente due: il rapporto costi/benefici e il rischio di estrarre principio attivo dalla droga. La pratica comune non richiede molto spesso l'utilizzo del processo di stabilizzazione, al quale si preferisce l'essiccamento e, se necessario, la sterilizzazione;
- **Sterilizzazione:** la droga viene esposta a raggi gamma o ossido di etilene per abbattere la carica batterica ed evitare il proliferare di muffe e batteri. Tuttavia, l'uso improprio dell'ossido di etilene può portare allo sviluppo di metaboliti tossici (soprattutto nella *Belladonna*), mentre nel caso dell'irraggiamento è necessario attendere il decadimento delle particelle;
- **Conservazione:** per conservare al meglio la droga è possibile impiegare sostanze conservanti ad attività *antimicrobica* o *antiossidante*. Una volta tolta da sottovuoto, la droga deve essere conservata in recipienti di vetro ambrato o in ceramica per evitare il danneggiamento da esposizione al sole. È altrettanto opportuno evitare l'esposizione all'acqua, pertanto nei contenitori viene inserito gel di silice o calce per assorbire l'umidità; l'utilizzo di zolfo elementare ad attività antimicrobica permette di ridurre la crescita di colonie batteriche. Ciononostante, le droghe devono essere rinnovate periodicamente poiché gli enzimi, anche se quiescenti per mancanza di acqua, producono una seppur minima attività enzimatica che deteriora la droga.



CONTROLLO DI QUALITÀ DI UNA DROGA

Mentre si può avere una corrispondenza morfologica di una droga, essa potrebbe non corrispondere da un punto di vista chimico per problemi di produzione, stoccaggio e lavorazione.

Il controllo di qualità del prodotto deve sottostare e valutare le caratteristiche riportate in tabella:

SCHEDA ANALISI N°					
Prodotto:					
Osservazioni sulla confezione:					
Aspetto del prodotto:					
N° dei prelievi:		N° dei campioni:		G/campione:	
Data			Firma del prelevatore		
1) CONTROLLO MORFOLOGICO			2) CONTROLLO CHIMICO ANALITICO		
SAGGI	RISULTATI	SIGLA	SAGGI	RISULTATI	SIGLA
Aspetto	Perdita in peso
Colore	a temp. ambiente
Odore	Perdita in peso a °C
Identità	Reazioni identificazione
Caratteri microscopici	Caratter. cromatografiche
Adulterazioni	Titolo
Elementi estranei	Saggi purezza
NOTE	Ceneri
.....	Ceneri insolubili in HCl
.....	Residui pesticidi
.....	Metalli pesanti
3) CONTROLLO BIOLOGICO					
SAGGI	RISULTATI	SIGLA			
Carica Batterica			
Attività biologica			
SERVIZIO CONTROLLO QUALITÀ					
APPROVATO <input type="checkbox"/>		RESPINTO <input type="checkbox"/>		SCADENZA	
Data		Firma			

Le analisi che possono essere condotte su un campione vegetale sono essenzialmente quattro:

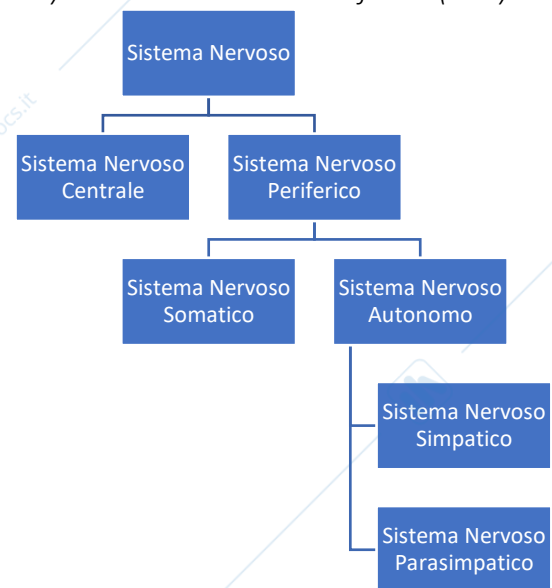
1. *Esame autoptico*: analisi visiva della droga non ancora polverizzata, controllo delle caratteristiche morfologiche e anatomiche;
2. *Esame macroscopico*: analisi dell'organizzazione della droga dal punto di vista della presenza di organi e tessuti organizzati;
3. *Analisi chimico-fisica*:
 - a. Determinazione dell'umidità: è un indice del corretto stato di conservazione della droga, si basa sul contenuto residuo percentuale di acqua nel prodotto. Una aliquota della droga viene pesata e posta in stufa a 100 °C per due ore e successivamente pesata di nuovo: la differenza in peso è il contenuto percentuale di acqua nel campione. Il test è ripetuto fino a che non si ottengono due valori uguali e la droga è conforme se il residuo di acqua è compatibile con le prescrizioni della Farmacopea;
 - b. Determinazione delle ceneri: è un indice dell'assenza di eventuali contaminanti. Il test è condotto come quello per l'umidità, ma il campione è posto in muffola a 800-1000 °C: il campione si polverizza e se ne valutano ponderalmente le ceneri. Eventuali contaminanti (e.g. polvere di mattone nello zafferano) restano tra le ceneri e variano il peso del residuo, facendolo così risultare non idoneo per le prescrizioni della Farmacopea;
 - c. Determinazione della viscosità: è un utile parametro di verifica nel caso di droghe non organizzate come laticci, gomme e mucillagini;

- d. Determinazione di contaminanti: la verifica della qualità del prodotto insiste anche nella valutazione della presenza di altre sostanze non rilevate da pesticidi, metalli pesanti, micotossine;
4. *Analisi dell'attività biologica*: analisi necessaria per la valutazione dell'eventuale presenza di carica batterica e per determinare se effettivamente il contenuto in principio attivo della droga è presente e attivo. È possibile effettuare i saggi per la determinazione del contenuto sia da un punto di vista qualitativo che quantitativo che dal punto di vista dell'attività terapeutica.

PIANTE MEDICINALI CHE AGISCONO SUL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il sistema nervoso è suddiviso in *Sistema Nervoso Centrale (SNC)* e *Sistema Nervoso Periferico (SNP)*. Quest'ultimo è suddiviso in:

- *Sistema Nervoso Somatico (SNS)*: è costituito da fibre uniche che fuoriescono dal SNC e raggiungono l'organo effettore che è la muscolatura scheletrica. Il neurotrasmettitore coinvolto è l'*acetilcolina* che è rilasciata dal terminale presinaptico ed agisce sui muscoli scheletrici sui *recettori nicotinici N_m*
- *Sistema Nervoso Autonomo (SNA)*: è a sua volta organizzato in *Sistema Nervoso Simpatico* e *Sistema Nervoso Parasimpatico*, differenziati tra loro dalla morfologia delle fibre nervose e per i neurotrasmettitori coinvolti nelle sinapsi



Il Sistema Nervoso Simpatico e Parasimpatico

Le fibre del Sistema Nervoso Simpatico fuoriescono dal midollo spinale a livello della regione toraco-lombare e si interrompono a livello di agglomerati di neuroni detti *gangli*. Esistono quindi *fibre pregangliari* e *fibre postgangliari*: la fibra *postgangliare* andrà a comunicare direttamente con il tessuto effettore (ghiandole e muscolatura liscia involontaria) mentre quella *pregangliare* congiungerà il midollo con il ganglio. Il neurotrasmettitore delle fibre pregangliari è l'*acetilcolina* che si lega ai recettori N_n a livello del ganglio, mentre a livello postgangliare è la *noradrenalina* ad essere coinvolta nel processo di neurotrasmissione che può legarsi sugli organi effettori tramite *recettori α e β adrenergici*.

- *α adrenergici*: esistono in due isoforme: α_1 e α_2 . Gli α_1 sono recettori postsinaptici posizionati su ghiandole e sulla muscolatura liscia, quindi sono metabotropici; sono accoppiati a proteine G. Gli α_2 sono presinaptici, metabotropici, inibitori e, se stimolati, modulano il rilascio del neurotrasmettitore: se si trova sulle fibre simpatiche si parla di *autocettore*, se invece si trova su altre fibre si tratta di *eterocettore*.
- *β adrenergici*: sono presenti nelle tre isoforme β_1 , β_2 e β_3 . I recettori β_1 sono presenti principalmente a livello del tessuto miocardico, i β_2 sono presenti nei tessuti vascolari, nell'albero bronchiale e a livello epatico dove regolano la produzione di glucosio, i β_3 sono invece distribuiti a livello degli adipociti e regolano la lipogenesi.

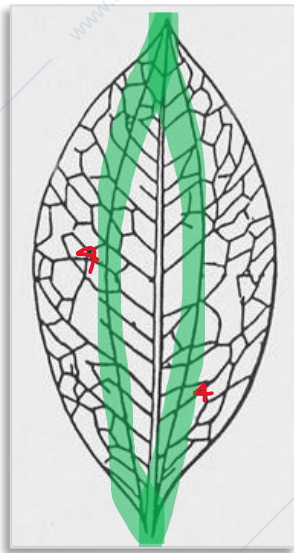
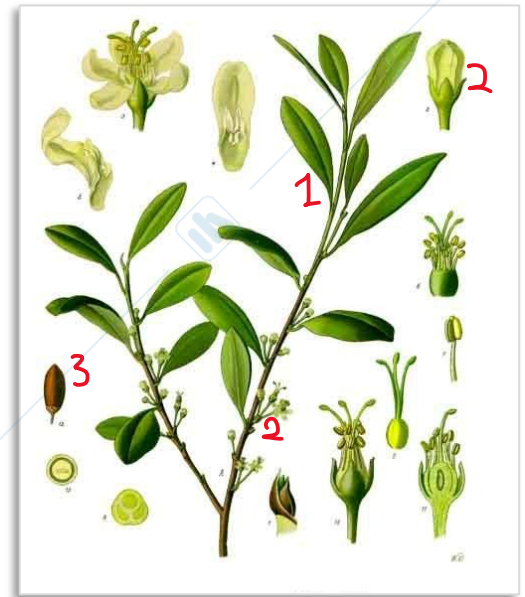
Piante medicinali ad azione simpaticomimetica

Erythroxylon coca

La coca ha attività simpaticomimetica (potenzia quindi l'effetto della noradrenalina) ad azione indiretta: non agisce direttamente sul recettore ma blocca il carrier delle catecolammine bloccandone il trasporto all'interno delle vescicole.

È un arbusto sempreverde che raggiunge i 2 metri di altezza (anche se da un punto di vista produttivo non raggiunge mai questa altezza), cresce spontaneamente nelle regioni del Perù e della Bolivia ad una altezza di 500-2000 metri ed è coltivata anche in India, Giava, Cile, Argentina.

È caratterizzato da foglie alterne, picciolate, a margine intero con lamina di colore verde-grigio (1).



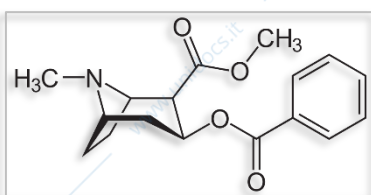
I fiori sono bianchi, piccoli e situati all'ascella della foglia (2) e il frutto è costituito da una drupa rossa (3).

La droga è costituita dalla foglia e l'elemento farmacognostico è dato dalla presenza di due pseudonervature (4) derivate dalla pefogliazione: una volta essiccate, le foglie acquistano un colore marrone-grigiastro.

Il gusto è essenzialmente amaro, aromatico con sopraggiungere rapido di intorpidimento della lingua (ulteriore effetto farmacologico dell'alcaloide). I principi attivi sono alcaloidi derivati dal *nucleo tropanico*: *cocaina* e *cinnamyl-cocaina* (0,7% - 1,5%).

Il consumo della foglia di coca ad uso masticatorio e l'assunzione di cocaina pura non sono sovrapponibili: la concentrazione in cocaina nella foglia è estremamente ridotta e ulteriori sostanze ne riducono l'effetto farmacologico.

Prodotti farmaceutici contenenti estratto di coca sono stati la Coca-Cola (sostituita con caffeina) ed il vino Mariani: avevano entrambi una azione stimolante.



La coca ha diversi effetti farmacologici tra cui:

- *Simpaticomimetico indiretto*: blocco del carrier delle catecolammine con aumento della permanenza di noradrenalina nello spazio sinaptico. Questo effetto permette di sollecitare più a lungo il recettore ed avere una risposta simpatica più pronunciata;
- *Effetto eccitante*: a seconda della tipologia di uso si possono ottenere effetti differenti tra cui euforia, stimolazione, allucinazioni, psicosi e morte (*overdose*). Gli esteri della *ecgonina* (contenuta in piccole percentuali nelle foglie di coca ed ottenuta per idrolisi della cocaina) riescono a bassare la BEE e bloccare la ricaptazione delle catecolammine (dopamina e noradrenalina) a livello centrale;
- *Anestetico locale*: la masticazione delle foglie di coca determina un intorpidimento della lingua per il blocco dei canali del sodio voltaggio-operati espressi sulle membrane delle fibre

nervose, portando ad un aumento della soglia di risposta cellulare e, conseguentemente, una riduzione della risposta algogena. Derivati della cocaina sono attualmente utilizzati come anestetici locali come la *procaina*, *lidocaina*, ecc...

- *Effetti periferici*: midriasi, inibizione della salivazione, dilatazione bronchiale, stimolazione di tutte le funzioni cardiache (inotropo, cronotropo, ecc...), diminuzione della motilità a livello gastrointestinale e contrazione degli sfinteri, rilassamento del muscolo detrusore e contrazione degli sfinteri, stimolazione dell'ejaculazione;
- *Effetti collaterali non dipendenti da un effetto periferico*: aritmie, insonnia, cefalea, nausea, tremore, iperattività. Questi effetti sono legati al fatto che la cocaina è sufficientemente liposolubile da passare la BEE: il carrier è presente anche a livello centrale e l'effetto di blocco di ricaptazione delle catecolammine avviene anche qui.

Ephedra spp (ephedraceae)

Non è utilizzata una sola pianta ma specie diverse.

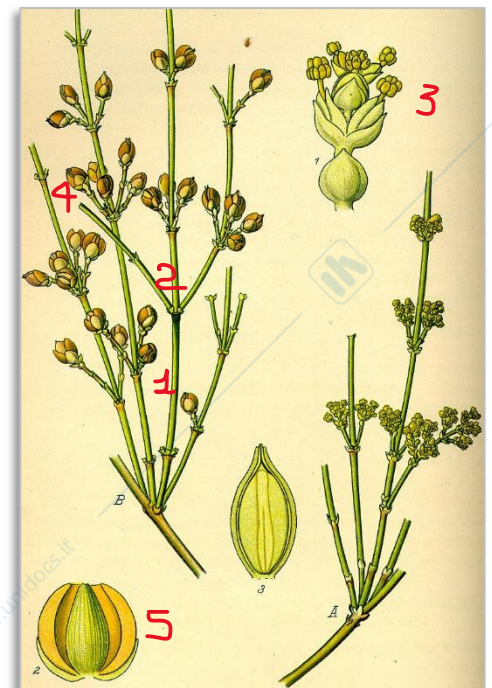
È una pianta originaria della Cina e, di fatto, le specie più utilizzate sono cinesi: *Sinica*, *Intermedia*, *Equisetina*. Cresce anche in Europa e in Italia è presente la specie *major*.

È caratterizzata da caule (1) e rami (2) verdi, gracili e angolosi, con evidenti striature longitudinali e stomi infossati.

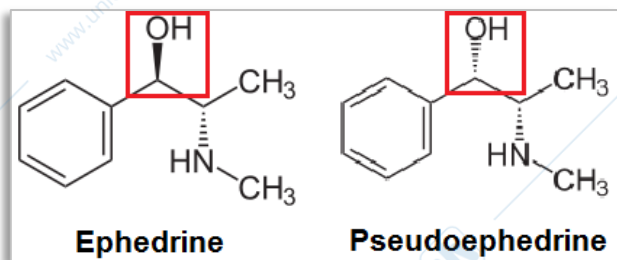
La pianta è dioica, i fiori maschili (3) sono gialli e raggruppati mentre i fiori femminili (4) sono ridotti ad ovuli con brattee carnosse rossastre.

La droga è costituita dai fusti aerei, esili, ramificati solo alla base e di colore verde-giallastro (5); il sapore è astringente per la presenza di tannini.

I principi attivi sono alcaloidi derivati dalla fenilalanina tra cui i due stereoisomeri *efedrina* e *pseudoefedrina* (0,5% - 2%): in natura è maggiormente presente la *efedrina*, molto più potente della *pseudoefedrina*.



L'efedra agisce a livello farmacologico con il singolare effetto di *simpaticomimetico ad azione mista*: in questo caso l'efedrina agisce con una azione duplice. Agisce dapprima per via indiretta sfruttando il carrier delle catecolammine e sostituendosi alla noradrenalina nelle vescicole presinaptiche: in un primo momento si avrà un maggior rilascio della noradrenalina che viene spiazzata dall'efedrina (*effetto simpaticomimetico indiretto*). Una volta che l'efedrina ha spiazzato completamente la noradrenalina essa viene rilasciata nel vallo sinaptico andando a eccitare i recettori β -adrenergici (*effetto simpaticomimetico diretto*): poiché l'efedrina non è prevista del gruppo catecolico, non è metabolizzata dalle COMT e dalle MAO.



L'efedrina può essere assunta per via orale e presenta una lunga durata d'azione ma è stata sostituita nel tempo dal suo stereoisomero pseudoefedrina che risulta meno attivo. È ottima come *decongestionante nasale* (azione vasocontratturante per interazione con recettori α_1 -adrenergici), come *broncodilatatore* (azione su

recettori β_2 -adrenergici) e *antiasmatico* (aumento della motilità ciliare ed espettorante): la molecola è piccola e lipofila e riesce a superare la BEE andando a interagire con i recettori β_3 -adrenergici producendo effetti psicostimolanti e inducendo la lipolisi (l'efedrina è utilizzata come droga d'abuso anoressizzante).

Piante medicinali ad azione simpaticolitica

Rauwolfia serpentina (apocynaceae)

È una pianta che cresce in India, Pakistan, Tailandia e Giava.

Raggiunge l'altezza di 1 metro e presenta foglie intere (1), oblunghe, verticillate che sono tipiche della famiglia delle apocynaceae. I fiori (2) sono bianchi o rosati, raccolti in infiorescenze. Il frutto (3) è una drupa nera e bilobata contenente un solo seme.

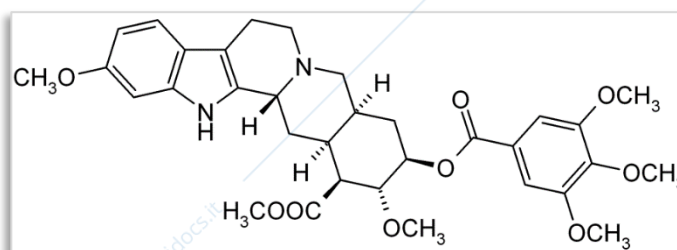
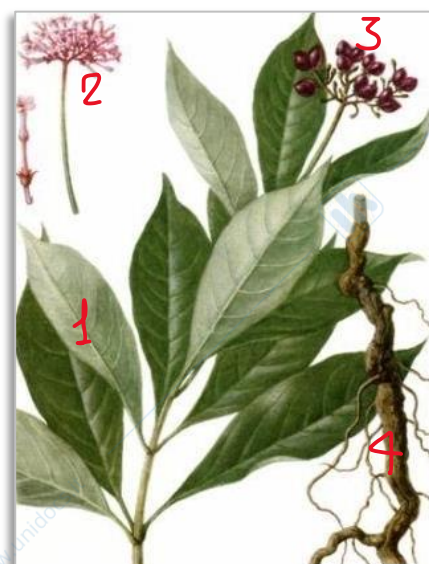
La droga è costituita da radici e rizomi (4) che si presentano come segmenti cilindrici, tortuosi e lunghi fino a 12 cm, rigosi e raggrinziti. Hanno un colore grigio-giallastro, un odore leggero e un sapore intensamente amaro.

I principi attivi sono presenti e in concentrazione dello 0,7%-2,4%. Sono numerosi e derivati dello *yohimbano*:

- Alcaloidi dello yohimbano: *reserpina*, *rescinammina*;
- Alcaloidi etero-yohimbanici: *aimalcina*, *serpentina*;
- Alcaloidi diidroindolici: *aimalina*.

L'attività farmacologica della rauwolfia è strettamente collegata all'attività della reserpina, l'alcaloide presente in concentrazione maggiore.

L'attività principale è simpaticolitica, la reserpina inibisce il trasporto di dopamina a livello delle vescicole sinaptiche, bloccando la sintesi di noradrenalina e adrenalina, nonché il recupero della noradrenalina ricaptata dal vallo. Sostituendosi alla dopamina nelle vescicole sinaptiche ne stimola



inizialmente il rilascio (effetto simpaticomimetico), una volta svuotate completamente le vescicole subentra l'effetto simpaticolitico.

La reserpina agisce a livello cardiovascolare riducendo i parametri cardiaci (frequenza, intensità, ecc...) che, in associazione ad una vasodilatazione generale, promuovono un effetto ipotensivo. L'azione antipertensiva è coadiuvata da diuretici per bilanciare l'effetto del subentro di cofattori compensatori del volume ematico.

La reserpina riesce a passare la BEE ed agisce anche come sedativo bloccando l'ingresso di dopamina nelle membrane dopaminergiche a livello del SNC. Tuttavia, il blocco dell'ingresso della dopamina all'interno delle vescicole provoca sintomi Parkinson-simili, sedazione e depressione, ipotermia, insufficienza cardiaca, ipoprolattinemia, vomito, diarrea, coliche, ulcere e sindromi autoimmuni (lupus eritematoso sistemico), sebbene non sia ancora chiaro il meccanismo d'azione che porta a questa sintomatologia.

Segale cornuta

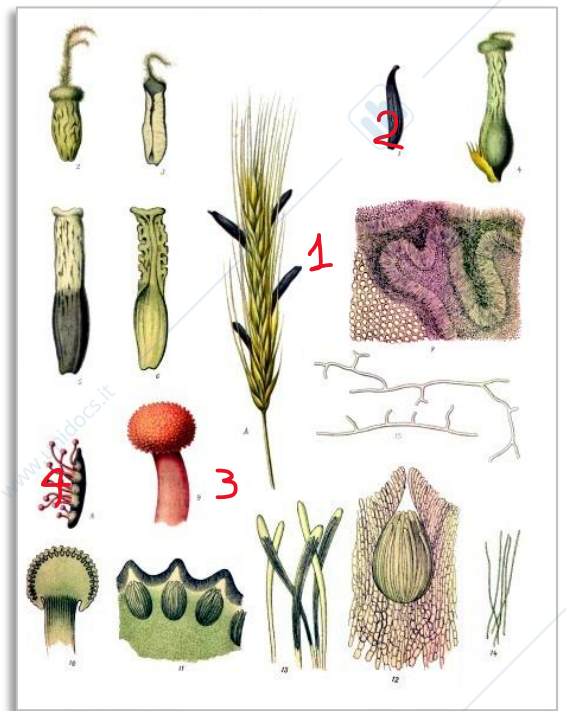
La *segale cornuta*, o *ergot*, è lo *sclerozio* essiccato del fungo *Claviceps purpurea* che si sviluppa in maniera parassitica (1) su alcune graminacee, in particolare la segale.

La specie è costituita da sclerozi rigidi e di colore scuro (2) e periteci di color porpora (3) e con forma clavata (4).

Il consumo di cereali contaminati da questo fungo porta all'*ergotismo*, una patologia caratterizzata da diversi segni e sintomi quali il bruciore (soprattutto nel periodo iniziale dell'avvelenamento), la patologia può evolvere producendo convulsioni e turbe psichiche (soprattutto in concomitanza di vitamina A) oppure con forme di gangrena delle estremità del corpo. Nelle forme di avvelenamento più grave si manifestano formicolii, confusione, disturbi gastrointestinali e perdita della conoscenza.

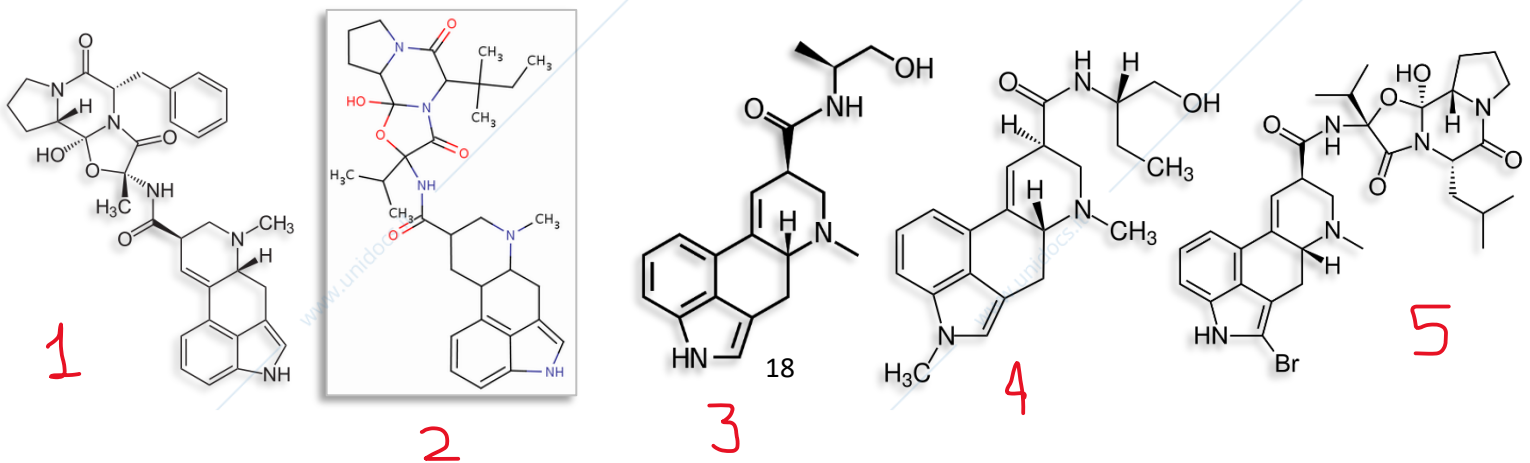
La droga è costituita dallo sclerozio fusiforme, lungo 1-4 cm e generalmente ricurvo. La superficie esterna, di colore nerastro o violaceo scuro, e longitudinalmente scanalata (due solchi) e può recare piccole incrinature trasversali.

I principi attivi contenuti all'interno dell'ergot sono alcaloidi indolici con una struttura chimica basata su un nucleo ergolinico, scheletro principale dell'acido lisergico. Gli alcaloidi di interesse terapeutico sono l'*ergometrina*, l'*ergotamina*, la *metilergotamina*, la *diidroergotamina*, la *diidroergotossina* e la *bromocriptina*. Gli usi terapeutici degli alcaloidi della segale cornuta (e di derivati di sintesi) sono diversi e comprendono la cura e la profilassi dell'emicrania (ergotamina, metisergide ecc.), l'atonia uterina (ergonovina ecc.), l'infertilità per iperprolattinemia (bromocriptina), l'acromegalia, l'ipertensione (ergocriptina), gli stati confusionali dell'anziano (ergotossina), il parkinsonismo (bromocriptina e pergolide). Questo ampio spettro d'azione trova una spiegazione nella somiglianza strutturale esistente tra il nucleo ergolinico e la struttura della noradrenalina, dopamina e serotonina, che conferisce un'attività (agonista, antagonista, o entrambe) sui recettori delle ammine biogene.



Gli alcaloidi presenti nella *Claviceps purpurea* sono suddivisi in gruppi per tipologia chimica:

1. *Gruppo dell'ergotamina*: è costituita dal nucleo di lisergamide ed il radicale polipeptidico caratteristico. Trova impiego nel trattamento delle *crisi di emicrania* dove si hanno dolore e cefalea accompagnati a nausea, vomito, parestesie, fotofobia. L'ergotamina (1) agisce sui recettori α della serotonina e della dopamina: l'emicrania è dovuta ad una forte vasodilatazione a livello cerebrale che porta al dolore, l'ergotamina a basse dosi agisce come agonista sui recettori α e 5HT inducendo vasocostrizione e riducendo i sintomi. L'azione sui recettori 5HT del trigemino blocca la liberazione di peptidi algogeni; l'ergotamina ha una affinità 300 volte maggiore per i recettori α rispetto all'adrenalina, tuttavia presenta una attività intrinseca decisamente ridotta: l'ergotamina induce vasocostrizione senza innalzare la pressione. Presenta un'alta efficacia e contemporaneamente caratteristiche farmacocinetiche svantaggiose, presentando una biodisponibilità orale inferiore al 5%: l'associazione con la caffeina riesce a migliorarne la potenza e le caratteristiche farmacocinetiche.
2. *Gruppo della ergotossina*: questo gruppo comprende *ergocristina*, *ergocriptina* ed *ergoformina* che vengono comunemente utilizzate in miscelazione (in forma diidrogenata, *diidroergotossina* (2)). L'ergotossina presenta una blanda azione vasodilatatoria, ma l'idrogenazione del doppio legame porta a mascherare questo effetto rendendo di fatto la diidroergotossina un vasodilatatore distrettuale, attivo anche a livello cerebrale. È utilizzata in caso di *disturbi circolatori delle estremità* e per *migliorare le capacità cognitive nelle patologie dell'anziano*.
3. *Gruppo dei derivati dove il sostituito non è una grande molecola ma un piccolo radicale*: la più importante molecola di questa classe è la *ergonovina* o *ergometrina* (3). Questi alcaloidi, soprattutto i derivati di semi-sintesi, promuovono le contrazioni uterine e sono utilizzati nel post parto per favorire l'eliminazione degli annessi e prevenire le emorragie uterine: l'azione è sempre svolta sui recettori α e 5HT, di cui sono ricchi i vasi uterini. L'utilizzo dell'ergonovina non può essere sfruttato a scopo abortivo perché, in associazione alle contrazioni uterine compare anche contrazione del collo dell'utero.
4. *Gruppo dei derivati di semisintesi con piccolo radicale alcanolamminico*: la *metisergide* (4) è un'antagonista dei recettori della serotonina. Era utilizzata per prevenire l'emicrania e per bloccare la liberazione dei mediatori infiammatori nel carcinoma, raro tumore dell'intestino tenue: il carcinoma libera alte quantità di serotonina e l'inibizione dei recettori migliora le condizioni del paziente. La *bromocriptina* (5) era utilizzata come anti-Parkinson, sebbene in Italia fosse solo utilizzata come "freno" per azione sui recettori D2 dei neuroni ipofisari per ridurre la produzione di prolattina. Sostanze come *lisuride*, *ergotril* e *pergolide* trovano odierna applicazione nella terapia antiparkinsoniana in successione all'impiego di levodopa: essi sono agonisti del recettore D2 e agiscono migliorando la funzione motoria e riducendo il tremore mostrando tuttavia come effetto collaterale *fibrosi delle valvole cardiache*.



Piante medicinali ad azione parasimpaticomimetica diretta ed indiretta

Il neurotrasmettitore del sistema parasimpatico è l'acetilcolina, essa trasmette il messaggio chimico dal midollo spinale dalla regione cranio-sacrale ad un ganglio molto vicino all'organo bersaglio.

L'acetilcolina esercita la propria azione di trasmettitore su recettori muscarinici posti nella sinapsi pregangliare; i recettori muscarinici esistono in 5 sottotipi:

Recettori M1: sono recettori postsinaptici localizzati sulla muscolatura liscia e nel SNC e controllano le secrezioni ghiandolari. Sono recettori metabotropici accoppiati al complesso delle proteine Gq, controllano l'attività della fosfolipasi C e la loro attivazione è correlata ad un aumento di IP3 e DAG;

Recettori M2: sono recettori postsinaptici accoppiati a proteine G inibitorie e la loro attivazione porta all'inibizione della adenilato ciclasi. Si trovano principalmente a livello della membrana delle cellule cardiache;

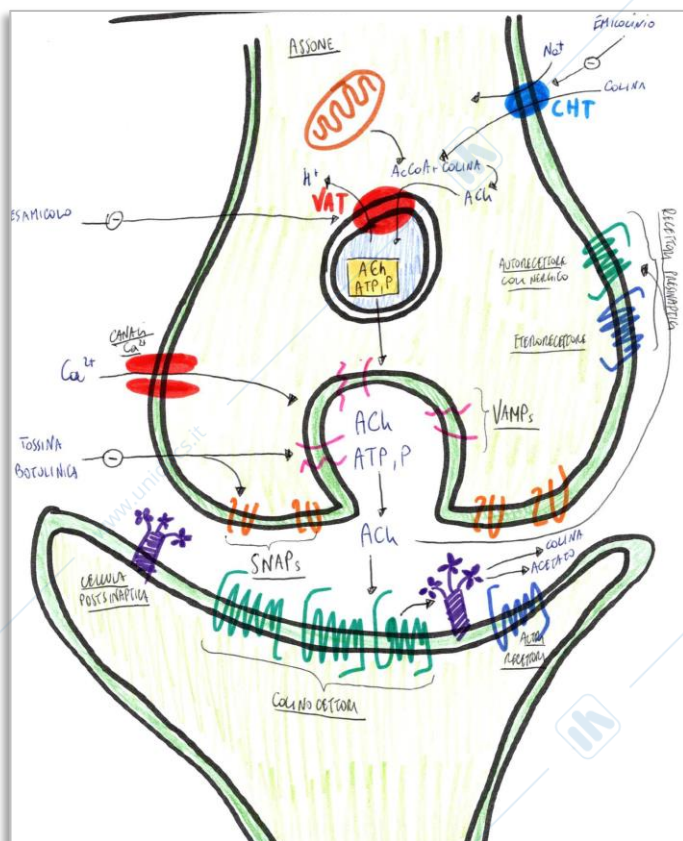
Recettori M3: sono recettori metabotropici accoppiati a proteine Gq che regolano l'aumento di IP3 e DAG intracellulare. Si trovano in tutte le muscolature lisce, in particolar modo quelle del tratto gastrointestinale e respiratorio, a livello dell'endotelio vascolare e a livello ghiandolare;

Recettori M4 e M5: sono localizzati al livello del SNC regolandone le funzioni in alcuni distretti. Al

momento non è stata compresa appieno la loro funzione ma si sa che i recettori M4 funzionano in maniera molto simile agli M2, così come gli M5 operano in maniera analoga a M1 e M3.

Da un punto di vista farmacologico sussiste il problema che le sostanze vegetali non sono in grado di riconoscere un sottotipo recettoriale dall'altro provocando l'attivazione o il blocco simultaneo di tutti i recettori: questo genera molto spesso l'insorgere dell'effetto desiderato e in contemporanea l'effetto non desiderato.

L'acetilcolina coinvolta nel processo di neurotrasmissione, è ottenuta da un precursore chimico, la colina. La colina è una molecola molto piccola che penetra nel recettore colinergico tramite un cotrasportatore specifico che la lega assieme al sodio. Una volta che la colina entra nel citosol cellulare, la



acetilcolina sintetasi la lega al gruppo Acetil-CoA generando acetilcolina: per prevenire la degradazione dell'acetilcolina, viene pompata all'interno delle vescicole sinaptiche. L'acetilcolina permane nelle vescicole sinaptiche fintanto che l'aumento del potenziale d'azione per mezzo dell'ingresso di ioni calcio non ne favorisce il rilascio per esocitosi.

Una volta rilasciata, l'acetilcolina può legarsi sia ai suoi recettori, sia presinaptici che postsinaptici, ed esercitare il suo effetto. Il legame è molto breve, dopodiché l'acetilcolina si stacca e viene idrolizzata in colina e acetato dall'enzima acetilcolina esterasi: la prima è ricaptata dal terminale presinaptico, il secondo è utilizzato nei processi metabolici che sfruttano l'acetato.

La fisostigmina, la pilocarpina e la arecolina sono tre importanti sostanze di origine vegetale che agiscono come parasimpaticomimetiche: hanno diversi meccanismi di azione ma tutte e tre vanno ad aumentare e potenziare l'attività del sistema parasimpatico.

La stimolazione del sistema colinergico provoca diarrea, miosi, diaforesi, nausea, aumento delle secrezioni, bradicardia e rallentamento della funzionalità cardiaca (frequenza e velocità di contrazione), urgenza minzionale. Da un punto di vista farmacologico questi farmaci sono spesso usati in ambito post-chirurgico per riattivare le funzioni gastrointestinali e urinarie.

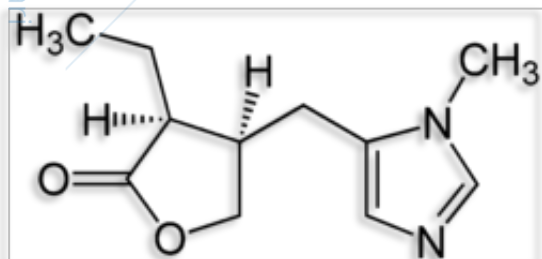
Pilocarpus jaborandi (rutaceae)

È una pianta originaria del Brasile che si sviluppa principalmente in Sud America, in India e in America centrale.

Il nome indigeno significa "pianta che stimola le secrezioni salivari"; vengono utilizzate varie specie di *Pilocarpus*, soprattutto la *microphyllus*.

È un arbusto che può raggiungere 1-2 metri di altezza, le foglie sono composte imparipennate ellittiche o lanceolate (1); la corteccia è liscia, grigia e puntinata di bianco (2). Il frutto (3) è secco, deiscente e si apre per rivelare il seme.

La droga della pianta è costituita dalle foglioline, di colore verde pallido; sono simmetriche, ovali e picciolate. Sono riconoscibili ad occhio nudo peli protettori e secretori e, se sfregate tra le dita, le foglie emanano un odore aromatico, quasi di bruciato.



così la pressione intraoculare.

Il principio attivo contenuto nel *Pilocarpus* è la *pilocarpina*, un alcaloide imidazolico presente in concentrazioni dello 0,7%-0,8%.

L'uso clinico della pilocarpina è principalmente il trattamento del *glaucoma*: la pilocarpina, interagendo con i recettori muscarinici a livello oculare, riesce a promuovere l'apertura di un canale e favorire il drenaggio di liquido all'interno dell'occhio e riducendo

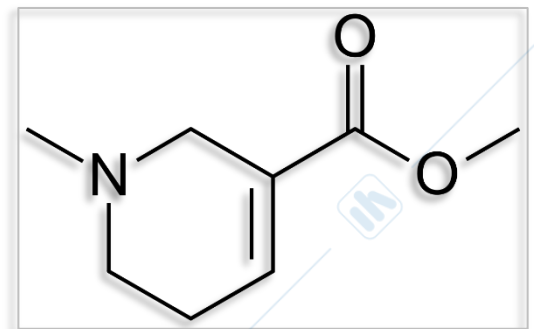
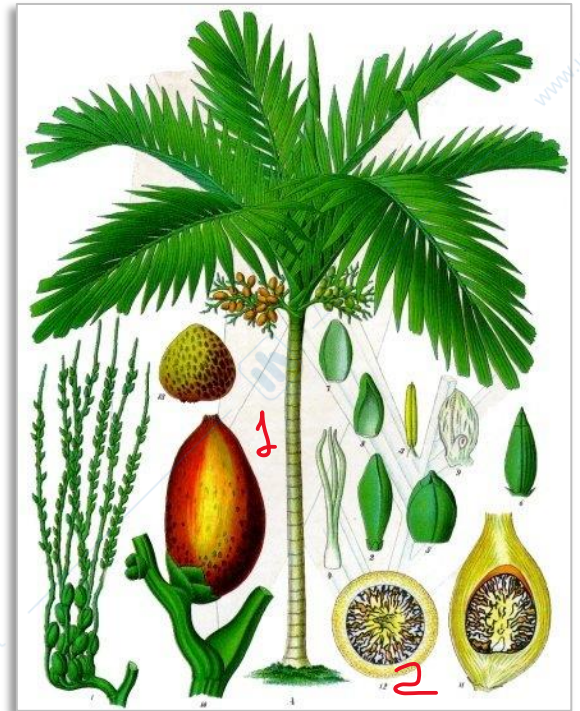
Areca catechu (palmae)

La *Areca catechu* è una palma di grandi dimensioni (15-17 metri), coltivata in India, Cina, Indonesia, Filippine, Sri Lanka e Africa Orientale.

La droga è costituita dai semi, noti con il nome di *noce di areca* o *noce di betel*, contenuti singolarmente in una noce. La noce (1) è di forma conica arrotondata e lunga 2,5 cm; è molto dura e marrone, caratterizzata da un odore debole e un sapore astringente. È presente una estremità appuntita e una piatta dove c'è un piccolo embrione (2).

Il principio attivo contenuto in questa pianta è l'alcaloide liquido *arecolina*, presente in concentrazione dello 0,1%-0,5%. Ha attività parasimpaticomimetica ed è agonista del recettore colinergico: ha affinità per il recettore, si lega e lo attiva (proprietà intrinseca) in maniera analoga all'acetilcolina.

La arecolina è utilizzata in medicina veterinaria come vermifugo e tenifugo: produce la paralisi del parassita per interazione con il recettore nicotinic e, inducendo la peristalsi gastrointestinale, ne espulsa l'organismo.

*Physostigma venenosum (leguminosae)*

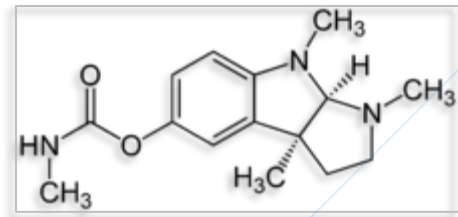
È una pianta spontanea rampicante, perenne, legnosa che può raggiungere un'altezza di 15 metri. È velenosa e cresce lungo i corsi d'acqua in Africa occidentale.

In antichità le popolazioni indigene, durante riti ordalici, somministravano un decotto di questa pianta agli imputati: se ritenuti innocenti sarebbero sopravvissuti, altrimenti sarebbero morti.

Le foglie (1) sono composte, trifogliate, ovali, con apice acuminato e margine intero. I fiori (2) sono riuniti in infiorescenze papilionacee e rossi mentre il frutto (3) è un lungo legume di 15 cm contenente 2-3 semi: è chiamato *fava di calabar*. I semi (4) sono duri e resistenti, reniformi e di colore bruno lucido; è possibile individuare un solco che attraversa la faccia convessa e termina con una piccola depressione: essi sono la droga della pianta.

I principi attivi contenuti nella pianta sono alcaloidi indolici come la *fisostigmina*, l'*eseramina* e la *eseridina* in contenuto percentuale dello 0,2%-0,5%.

La fisostigmina, principale alcaloide espresso dalla pianta, è un inibitore dell'enzima *acetilcolina esterasi*: esso blocca l'enzima deputato all'idrolisi dell'acetilcolina e la liberazione di colina e acetato.



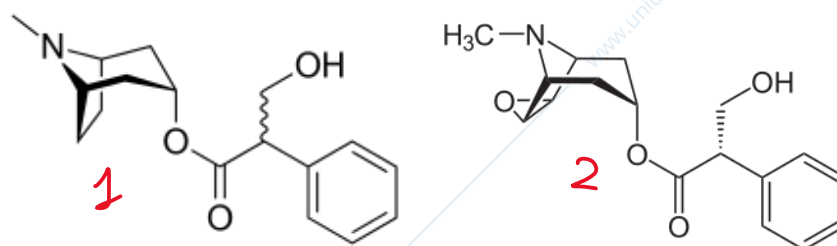
È un parasimpaticomimetico indiretto poiché non interagisce direttamente sul recettore ma, bloccando la degradazione del neurotrasmettitore, ne aumenta la permanenza del mediatore endogeno nel vallo sinaptico con conseguente aumento della risposta al neurotrasmettitore: questo composto agisce a livello postgangliare, pregangliare e pregangliare del simpatico.

Il legame con l'enzima è reversibile e il meccanismo d'azione della fisostigmina è alla base del meccanismo d'azione dei gas nervini, con l'unica differenza che il legame con l'enzima è irreversibile. Il legame con l'enzima è debole e l'enzima stesso non va incontro ad invecchiamento, in contrasto con i legami che si formano tra l'acetilcolina esterasi e i gas nervini tendono a rafforzarsi dato che portano a invecchiamento e degradazione dell'enzima.

Proprio perché il legame è reversibile e non porta l'enzima a invecchiamento, la fisostigmina può essere utilizzata in terapia farmacologica. Essa determina contrazione della muscolatura liscia dei visceri, ipotensione, miosi e bradicardia e trova impiego come soluzione oftalmica nel trattamento del glaucoma.

Piante medicinali ad azione parasimpaticolitica

I composti ad azione parasimpaticolitica interagiscono in modo negativo con la trasmissione parasimpatica. Le piante appartenenti a questo gruppo fanno parte della famiglia delle solanaceae, sono generalmente maleodoranti e contengono *alcaloidi del tropano*, *L-iosciamina* e *L-ioscina*. In ognuna di queste piante la droga è rappresentata dalla foglia; nel processo di essiccazione si ha racemizzazione ottenendo L,D-iosciamina o *atropina* (1) e L,D-ioscina o *scopolamina* (2): entrambe queste sostanze sono in grado di legarsi al recettore muscarinico e lo bloccano.



Atropa belladonna (solanaceae)

È una pianta erbacea perenne, alta fino a oltre 1 metro; è viscida e fetida. Cresce spontaneamente in Europa, Nord Africa e Asia medio occidentale, soprattutto in zone montuose, fresche ed ombrose: nonostante la produzione di metaboliti secondari aumenti con l'esposizione alla luce, la belladonna preferisce l'esposizione a zone ombrose.

Il fusto (1) è eretto, ramificato in alto e pubescente mentre le foglie (2) sono picciolate, alterne, ovato-lanceolate, con margine intero ed apice acuminato.





Da un punto di vista farmacognostico (3) è possibile osservare che per ogni foglia grande, ne è disposta una più piccola alla base ed in posizione ortogonale.

I fiori (4) sono grandi, solitari, imbutiformi e di colore viola pallido con frutti (5) costituiti da bacche lucide rosse che diventano nere a raggiunta maturità.

La droga è costituita dalle foglie essiccate, di colore verdastro, con aspetto ruvido e dal sapore amaro, eventualmente possono essere presenti anche i fiori e i frutti. La raccolta avviene su piante di 3 anni e, come eccezione, nel periodo di luglio-agosto: è possibile utilizzare anche la radice poiché è stato dimostrato che i metaboliti secondari vengono prodotti nella radice e poi trasportati nelle foglie (atropina).

Da un punto di vista del riconoscimento microscopico, la foglia risulta molto friabile, con margine lineare ed apice acuminato. È glabra sul margine superiore e pelosa su quella inferiore; da un punto di vista farmacognostico sono importanti le *nervature* e la *ruvidità* (risultato dell'accumulo di ossalato di calcio in polvere microcristallina).

La belladonna contiene L-iosciamina (90%) e L-ioscina (10%) che vengono prodotti a livello radicale e trasportati alla foglia, qui vengono ossidati ad atropina e scopolamina, altri alcaloidi presenti nella pianta sono la *belladonnina* e la *apoaotropina*: il tasso di alcaloidi non deve essere inferiore allo 0,3%.

Sia l'atropina che la scopolamina riescono a passare la BEE ma la scopolamina è più liposolubile e presenta effetti più importanti a livello centrale come amnesia ed effetti sedativi.

Hyoscyamus niger (solanaceae)

È una pianta erbacea annuale o biennale che può raggiungere un'altezza anche superiore al metro.

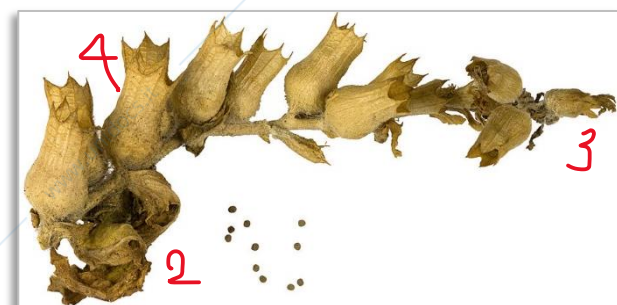
Ha un odore molto sgradevole che cresce spontaneamente in Africa settentrionale, Asia orientale ed in Europa, soprattutto nei luoghi incolti; è coltivata anche in Germania e in Inghilterra.

Il fusto (1) è eretto e ricoperto di peli biancastri; le foglie (2) sono lobate e di colore verde pallido, molli, pelose sulla pagina inferiore con margine sinuato-dentato.

I fiori (3) sono grandi e disposti in racemi unilaterali di colore giallo e venati di violetto; il frutto (4) è pisside coperto da calice persistente.

Il tempo balsamico di questa pianta è due anni, la droga è costituita dalle foglie essiccate di colore verde-grigiastro con odore sgradevole e con sapore amaro acre.

Eventualmente insieme alle foglie possono essere presenti anche le sommità fiorite e i frutti.



I principi attivi contenuti nel giusquiamo sono la *atropina* e principalmente la *scopolamina* (con un tasso che non deve essere inferiore allo 0,05%: è la pianta meno tossica tra quelle della famiglia delle solanaceae presenti in questo gruppo farmacognostico.

Per il riconoscimento farmacognostico occorre tenere presente che la foglia fresca ha un odore fetido, un sapore acre e sgradevole, è ricca di prismi di ossalato di calcio e presenta peli uni- e pluricellulari. Gli stomi della foglia di belladonna e giusquiamo sono dello stesso tipo.

Datura stramonium (solanaceae)

Lo stramonio è una pianta erbacea annuale alta fino a un metro. Cresce spontaneamente in Europa, soprattutto nei luoghi incolti e assolati, mentre viene coltivata in Francia ed Inghilterra.

Il fusto (1) è verde, cavo internamente, glabro e dicotomico, le foglie (2) sono ovali o ovali triangolari con margine irregolarmente dentato, evidente soprattutto in corrispondenza delle nervature secondarie. I fiori (3) sono solitari all'ascella della foglia, grandi, pentalobati, con calice verdastro e corolla bianca a forma di imbuto, anch'essa pentalobata con apici acuminati. Il frutto (4) è una grossa capsula ovale ricoperta da aculei; esso contiene i semi (5), di colore grigio e butterati.

La droga è costituita da foglie che, essiccate, assumono un colore verde grigiastro. Hanno un odore leggero ma sgradevole e un sapore amaro; eventualmente possono essere accompagnate dalle estremità fiorite e, raramente, dai semi.

Dallo stramonio si estrae principalmente l'*atropina* e in minor parte la *scopolamina*; la pianta non può contenere un tasso di alcaloidi inferiore allo 0,25%.

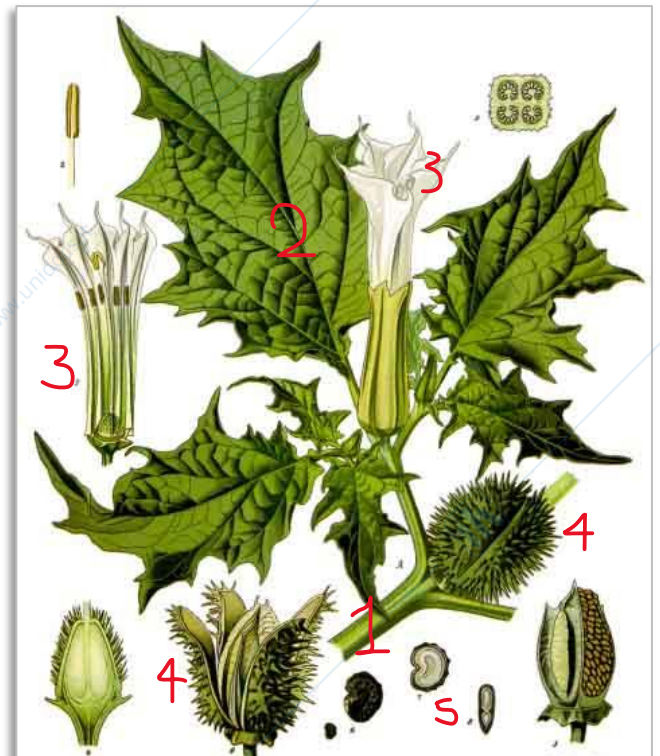
Per effettuare il riconoscimento microscopico occorre tenere conto dell'odore fetido e del sapore acre della foglia, oltre alla presenza di peli e stomi e druse di ossalato di calcio.

Lo stramonio riduce le secrezioni ghiandolari e di muco, induce midriasi cicloplegica (paralisi del muscolo oculare) e broncodilatazione, tachicardia, riduzione della motilità gastrointestinale e ritenzione urinaria.

Utilizzo di atropina e scopolamina a scopi medici

Ad oggi sia l'*atropina* che la *scopolamina* trovano impiego in medicina, ricapitolando:

- Riduzione delle secrezioni ghiandolari;



- Midriasi e paralisi del muscolo oculare;
- Broncodilatazione;
- Riduzione della peristalsi;
- Ritenzione urinaria per blocco degli sfinteri;
- Tachicardia per blocco dei recettori M₂ (alte dosi) o bradicardia per effetto compensatorio simpatico (basse dosi).

In antichità venivano utilizzati nella "*cura bulgara*" per il trattamento di alcuni sintomi del Morbo di Parkinson quali il tremore. Sigarette di stramonio venivano utilizzate per combattere l'asma, agendo direttamente sul tessuto polmonare provocando broncodilatazione. In ostetricia la scopolamina veniva utilizzata per scopi amnesizzanti.

Ad oggi l'atropina è utilizzata come *antisecretorio* nel trattamento di gastriti ed ulcere peptiche e nell'asma, come *antidoto* in caso di avvelenamento da *fisostigmina*, *pilocarpina*, *organofosforici*, *gas nervini ed Amanita muscaria*.

La scopolamina trova invece impiego come *anticinetosico* con effetto deprimente sul SNC (in caso di mal d'auto, mal di mare, ecc...) o come *spasmolitico* nel controllo delle secrezioni gastriche e della motilità intestinale (e.g. il buscopan è un derivato della scopolamina).

Ovviamente l'utilizzo di anticolinergici è sconsigliato in presenza di glaucoma o di iperplasia prostatica benigna per non esasperare le patologie già esistenti.

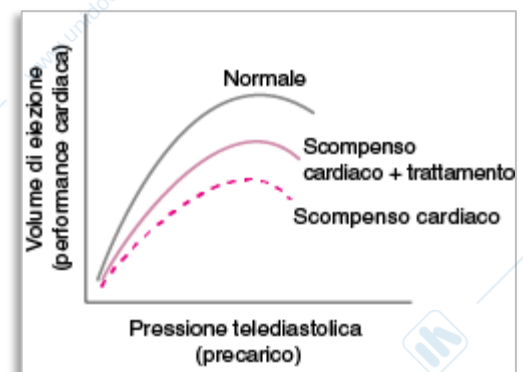
Da atropina e scopolamina sono derivati numerosi prodotti farmacologici come la *pirenzepina* (bloccante selettivo dei recettori M₁ gastrici con azione di antiacido contro le ulcere gastriche), l'*ipratropio* e il *tiotropio* (utilizzati in funzione antiasmatica), l'*omatropina* (derivato più liposolubile dell'atropina utilizzato come antiparkinsoniano per il miglior passaggio della BEE) e la *tolterodina*, utilizzata in ambito ostetrico-ginecologico perché dà rilassamento uterino.

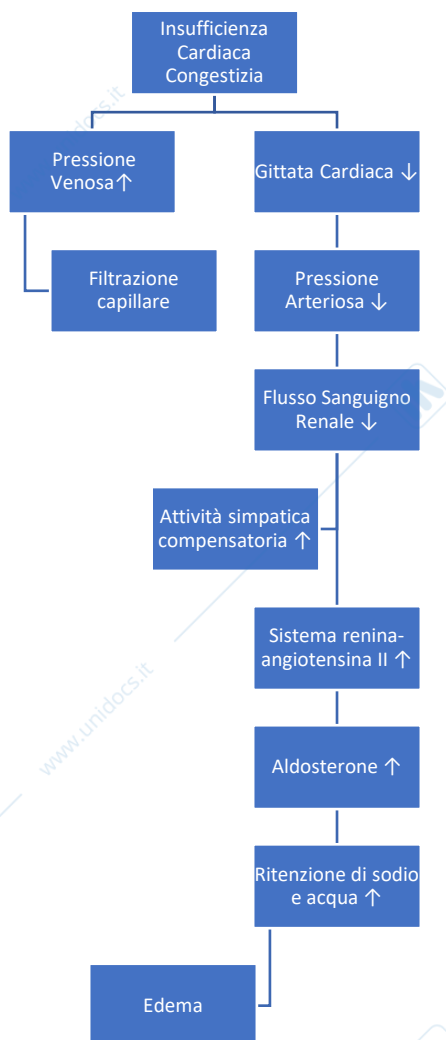
PIANTE MEDICINALI CHE AGISCONO SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Le piante medicinali che agiscono sul sistema cardiovascolare sono principalmente utilizzati nel trattamento dell'*insufficienza cardiaca congestizia*: è una patologia dove, a parità di pressione telediastolica ventricolare si ottiene una ridotta gittata cardiaca.

Se l'insufficienza cardiaca congestizia non è trattata rapidamente, l'organismo mette in atto una serie di adeguamenti compensatori legati ad una stimolazione del sistema simpatico.

Queste compensazioni sono volte ad aumentare la pressione e normalizzare la gittata cardiaca: aumento del volume ematico per azione sul sistema renina-angiotensina a livello renale con ritenzione di acqua e sodio (uno scompenso cardiaco porta a una ridotta pressione arteriosa e un





ridotto flusso sanguigno a livello renale), attivazione delle resistenze periferiche vascolari (vasocostrizione), aumento della frequenza cardiaca (tachicardia).

Tutti questi fenomeni sono necessari per aumentare lo stimolo del cuore ma nel lungo periodo sono dannoso per il tessuto stesso: la ritenzione di sodio e acqua volta all'aumento del volume ematico porta ad un sovraccarico cardiaco che, se non trattato, porta a *cardiomegalia* (un ingrossamento della muscolatura del cuore).

Un cuore *scompensato*, se non opportunamente trattato rischia di progredire in un cuore *compensato* che richiede uno sforzo maggiore per poter raggiungere la normale attività cardiaca.

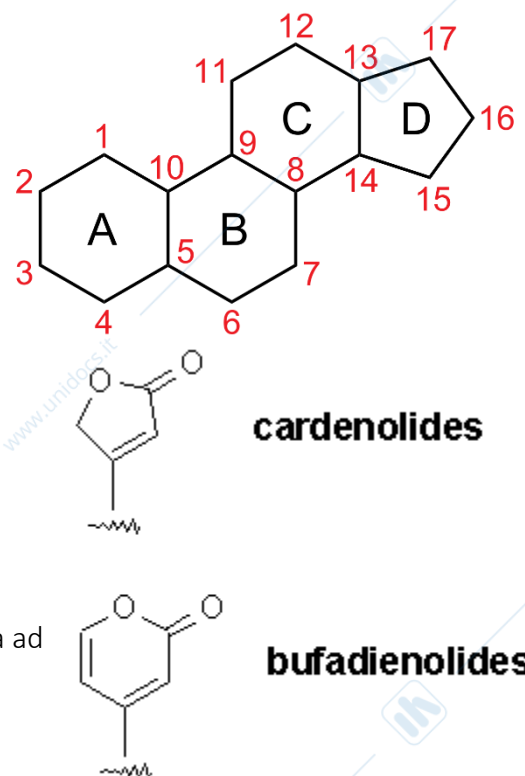
I sintomi tipici di un paziente affetto cardiaco sono dispnea, edema polmonare e edema alle caviglie.

Le piante medicinali rappresentative di questa sezione terapeutica sono caratterizzate dal possedere principi attivi chiamati *glicosidi cardiolidici* costituiti da un nucleo di *ciclopentanoperidrofenantrene* cui sono collegati in C₃ una porzione zuccherina (*glicone*) ed in posizione C₁₇ uno dei due sostituenti, *cardenolide* (lattone a 5 termini) o *bufadienolide* (lattone a 6 termini) che sono detti *agliconi*.

I glicosidi cardiolidici sono inibitori della pompa Na^+/K^+ ATPasi: normalmente la pompa ristabilisce il giusto gradiente elettrochimico per sodio e potassio (entra Na^+ ed esce K^+), se bloccata aumenta la concentrazione cellulare di sodio che si va ad accumulare nel citosol.

Il blocco della pompa porta anche al blocco dello *scambiatore* $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, responsabile dell'uscita del calcio intracellulare in favore dell'ingresso di sodio. L'alta concentrazione di sodio non permette questo scambio con conseguente aumento della concentrazione di Ca intracellulare, responsabile di regolare l'attività contrattile di tutte le cellule muscolari: di conseguenza, più sodio porta a più calcio che porta successivamente a maggiore efficienza contrattile.

L'utilizzo dei glicosidi cardiolidici come la digitale portano a una maggiore efficienza contrattile e a una riduzione degli effetti compensatori simpatici.



Digitalis purpurea (schrophulariaceae)

È un'erba perenne o biennale che cresce in terreni sabbiosi ricchi di manganese; è una pianta molto comune in Europa e in Nord America.

Sebbene nel primo anno di vita la pianta abbia la concentrazione più alta in principi attivi, risulta troppo piccola per la raccolta e si preferisce attendere il secondo anno dove la pianta raggiunge un fusto aereo di 1 m.

I *fiori* (1) sono campanulati, con corolla porpora e organizzati in infiorescenza a racemo (un asse centrale sul quale si inseriscono fiori con peduncoli della stessa lunghezza in punti diversi lungo l'asse florale, i più vecchi nella parte più bassa dell'asse florale, mentre i più giovani nella parte verso la sommità). Il lato ventrale è bianco con macchie puntiformi color porpora.

Le *foglie* (2) sono ovali-lanceolate, con margine dentato e apice subacuto. Sono ricoperte di peli su entrambi i lati, con la faccia inferiore ricca di stomi. La foglia presenta inoltre una nervatura caratteristica (3). Il *frutto* (4) è costituito da una capsula contenente numerosi semi.

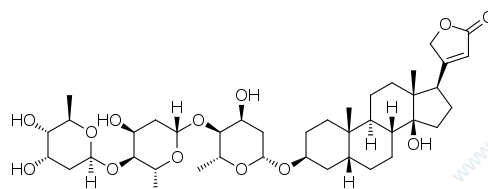
La droga è costituita dalla foglia secca (5), di colore verde-grigiastro, odore lieve e sapore amaro per la presenza di antrachinoni. Eventuali adulterazioni vengono operate utilizzando foglie di verbasco, primula o ortica. La

differenziazione tra la foglia di *Digitalis purpurea* e quella di verbasco è operata sulla base dei peli delle foglie: i peli delle foglie della prima sono unicellulari e semplici, mentre le foglie di verbasco hanno peli complessi e ramificati.

I principi attivi contenuti nella pianta sono i *glicosidi cardenolidici*: nella foglia fresca sono detti *glicosidi primari* e i principali glicosidi primari sono *purpureaglicoside A*, *purpureaglicoside B* e *glucogitalina*. Le foglie devono essere essiccate a bassa temperatura (20-40 °C) per non degradare i principi attivi contenuti: in ogni caso l'essiccazione produrrà modifiche poiché rimuove una parte della porzione gliconica. Dai glicosidi estratti dalla foglia secca, si derivano i vari principi attivi.



Glicosidi primari	Glicosidi nella droga essiccata	Principi attivi
Purpureaglicoside A	Digitossina	Digitossigenina
Purpureaglicoside B	Gitossina	Gitossigenina
Glucogitalina	Gitalina	Gitaligenina



Digitalis lanata (schrophulariaceae)

È un'erba perenne o biennale e, come suggerisce il nome, è completamente coperta da peluria. Cresce in Europa centrale in ambienti simili a quelli della *Digitalis purpurea* ed è coltivata anche in Olanda, Ecuador e negli Stati Uniti.

I fiori (1) sono campanulati e di colore bianco-grigiastro o giallastro, la colorazione biancastra è dovuta alla presenza di peli. Le foglie (2) sono sessili, lanceolate oblunghe con margine intero e apice acuminato. Sono ricoperte di folta peluria: i peli protettori si trovano sul margine della foglia, quelli ghiandolari su entrambe le facce.

Anche in questa pianta la droga è costituita dalle foglie essiccate (3) e contiene *glicosidi cardenolidici* come principi attivi, presenti come *lanatoside A, B e C*.

Essi presentano una struttura chimica simile, caratterizzata dal nucleo ciclopentanoperidrofenantrenico, dalla differenziazione sulla porzione agliconica ed una restante parte gliconica rappresentata dal glucosio, dall'acetildigitossosio e due molecole di digitossosio.

Il vantaggio dei lanatosidi rispetto ai glicosidi della *purpurea* consiste proprio nella presenza di zuccheri acetilati che migliorano le caratteristiche di cristallizzazione. I principali agliconi utilizzati in terapia sono la *digossigenina* e la *digitossigenina*, ottenuti per l'assunzione rispettivamente della *digossina* e della *digitossina*.

Presentano un meccanismo d'azione molto simile ma una farmacocinetica nettamente differenziata in base alla porzione zuccherina che deve essere rimossa a livello intestinale.

La *digitossigenina*, essendo più liposolubile, risulta più legata alle proteine plasmatiche e, di fatto, al tessuto adiposo; il suo effetto si manifesta più lentamente rispetto alla *digossigenina* ma ha un tempo di emivita molto più lungo: questi parametri devono essere opportunamente considerati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

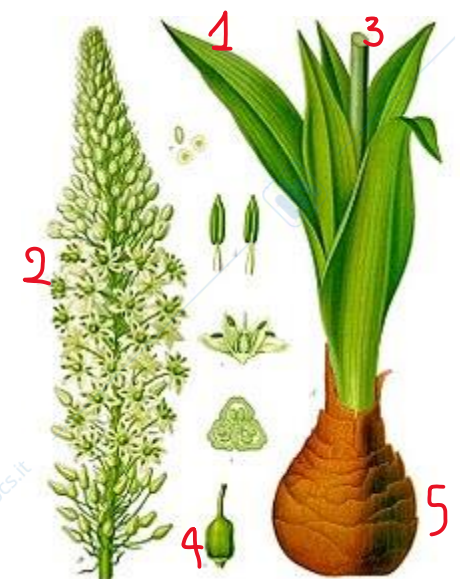
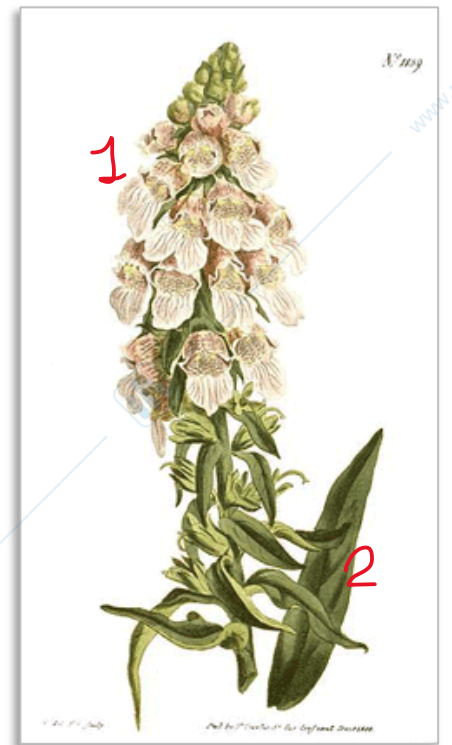
Urginea maritima (liliaceae)

È una pianta erbacea perenne nota con il nome di *Scilla*.

Cresce nelle zone aride della costa mediterranea grazie all'alto contenuto di mucillagini, raggiungendo un'altezza di circa 1 m

Le foglie (1) sono verdi, lunghe 30-50 cm, lanceolate e con apice acuto. Il fiore (2) si inserisce su uno scapo fiorifero (3) molto alto che porta in sommità un'infiorescenza bianca o rossa. Lo scapo fiorifero è un asse fiorifero privo di foglie, piuttosto allungato, che, originatosi da un bulbo, da un rizoma, ecc., porta all'apice un fiore o un'infiorescenza.

Il frutto (4) è costituito da una capsula, mentre il bulbo (5) è squamoso e può raggiungere i 20 cm di diametro: da qui si dipartono le foglie.



La droga è costituita dalle squame mediane del bulbo, sottili, leggermente arcuate e gialle (varietà *bianca* della Scilla) o rosse (varietà *rossa* della Scilla). Le squame più esterne vengono scartate poiché secche e pergamenacee, così come le interne poiché troppo ricche in mucillagini. Le squame mediane vengono estratte, tagliate a striscioline ed essiccate rapidamente per l'elevato contenuto d'acqua. Il sapore è mucillaginoso, amaro e acre senza tuttavia presentare un odore particolare.

Nonostante la pianta contenga come principi attivi dei *glicosidi bufadienolidici* quali la *proscillardina A* (costituita da *scillarenina* come parte agliconica attiva) nella Scilla bianca e la *scilliroside* (costituita dalla *scillirosidina* come componente agliconica attiva) nella Scilla rossa, la pianta non è attualmente utilizzata in ambito cardiovascolare.

L'elevato contenuto in mucillagini (4-11% che aumenta all'aumentare dell'aridità del terreno) ne permette un utilizzo migliore come espettorante, diuretico, come cosmetico contro la forfora e la seborrea nella varietà bianca e come rodenticida nella varietà rossa. È una pianta tossica fortemente irritante per le mucose, può dare dermatiti da contatto, forte lacrimazione. Ha azione emetica e ad alte dosi provoca coliche, disturbi nervosi e violente infiammazioni.



PIANTE MEDICINALI AD AZIONE LASSATIVA-PURGANTE

Le piante che rientrano in questa categoria sono molte ma i costituenti attivi e i meccanismi che portano all'effetto lassativo sono simili per molte di esse.

Le piante facenti parte di questa categoria vengono impiegate nel trattamento della *stipsi*, una patologia caratterizzata da una ritardata emissione di feci (1 volta ogni 2-3 giorni) con emissione di volume insufficiente e/o consistenza aumentata. La stipsi può essere causata sia per problemi nel *rallentamento della peristalsi* o per presenza di ridotta *secrezione intestinale di acqua*.

La stipsi può anche essere di *origine iatrogena* e sono noti due esempi comuni: uno è fornito dai pazienti oncologici in trattamento con morfina che sviluppano stipsi iatrogena, l'altro dall'utilizzo scorretto di *Imodium* (loperamide) che porta a rallentamento della motilità intestinale. In questi casi il trattamento con lassativi avrebbe poco senso e sarebbe preferibile intervenire sulla causa principale.

Se la stipsi è causata da una dieta inappropriata o una scarsa attività fisica è consigliato l'aumento di apporto di fibre e acqua e l'utilizzo di lassativi come *extrema ratio*: l'uso dei lassativi dovrebbe essere estremamente ridotto.

In particolari categorie di pazienti l'utilizzo di lassativi è invece suggerito:

1. Pazienti cardiopatici: riduzione dello sforzo nella defecazione per prevenire l'infarto;

2. Pazienti sottoposti a chirurgia: riduzione dello sforzo nella defecazione e della permanenza fecale per ridurre il rischio di infezione e di rottura delle suture;
3. Pazienti sedentari;
4. Pazienti affetti da elmintiasi: l'aumento della frequenza dell'alvo aumenta la probabilità di allontanare il parassita;
5. Pazienti che si devono sottoporre a interventi o indagini diagnostiche: il completo svuotamento dell'intestino migliora e facilita l'esito dell'intervento e migliora la visibilità dell'indagine diagnostica.

L'utilizzo di lassativi può portare anche all'insorgenza di gravi effetti collaterali tra cui:

- *Diarrea*: la diarrea porta a disidratazione che, a sua volta, attiva la secrezione di *aldosterone*. Questo ormone, un antidiuretico, incrementa il riassorbimento di acqua, calcio, sodio e potassio generando quindi *ipokaliemia* e, di conseguenza, un danno renale e cardiaco (entrambi i tessuti necessitano di elettroliti per operare);
- *Tolleranza*: l'abuso di lassativi, soprattutto nel paziente anziano, genera *atonìa muscolare* con conseguente mancato movimento della muscolatura intestinale al passaggio della materia fecale;
- *Pseudomelanosi*: è considerata la porta d'accesso per il *tumore del colon-retto*. La pseudomelanosi è una degenerazione dell'epitelio intestinale causata dall'accumulo di antrachinoni (molto presenti nei lassativi) che genera una risposta infiammatoria: l'apoptosi indotta dell'epitelio intestinale porta alla sua sostituzione con tessuto cicatriziale che non è in grado di assorbire i nutrienti. In caso di eccesso di antrachinoni, le feci e l'epitelio intestinale assumono un colore scuro caratteristico.

I lassativi esistono in diverse forme perché espletano la loro azione con diversi meccanismi:

- *Lassativi formanti massa*: hanno un effetto ritardato (2-3 giorni dall'assunzione) ed agiscono richiamando acqua e facilitando la formazione della massa fecale. Un esempio di questa categoria di lassativi è costituito dalle *fibres*;
- *Lassativi emollienti*: non intervengono direttamente nella formazione della massa fecale ma svolgono un'azione lubrificante e ne facilitano il transito. Un esempio di questa categoria di lassativi è costituito dalla *vasellina*;
- *Lassativi osmotici*: questi lassativi, rappresentati dal *magnesio* e dal *lattulosio*, una volta arrivati nell'intestino richiamano acqua che viene secreta dalle cellule epiteliali, favorendo il transito della massa fecale;
- *Lassativi stimolanti*: questi lassativi agiscono con un duplice meccanismo d'azione, sia agendo sui plessi enterici sia agendo sulla secrezione di acqua. La stimolazione dei plessi enterici porta ad un aumento delle contrazioni peristaltiche intestinali e, in aggiunta a ciò, l'azione del lassativo porta alla secrezione di acqua a livello del lume intestinale. L'azione condotta non è immediata e servono circa 8-9 ore

Lassativi formanti massa

Lassativi a base di queste due piante raggiungono l'intestino in forma immodificata e qui svolgono la loro azione terapeutica. Fibre come la crusca, le droghe a mucillagini e i semi di lino rappresentano principalmente questa categoria terapeutica.

I lassativi a mucillagini sono estremamente utili poiché le mucillagini, una volta nell'intestino, assorbono grandi quantità d'acqua, si rigonfiano e si mescolano alla massa fecale aumentandone il volume: sono quindi utili sia nel trattamento della stipsi che della diarrea a seconda di quanta acqua venga ingerita (molta per il trattamento della stipsi, poca nel trattamento della diarrea).

In questa categoria di lassativi si ricordano la *Malva sylvestris* e la *Althea officinalis*, entrambe della famiglia delle *Malvaceae*. Per la loro azione emolliente-lenitiva sono ritrovate in varie preparazioni anche in associazione a droghe ad azione balsamica ed espettoranti col fine di ridurre l'azione irritante di droghe a essenze terpeniche e a saponine. Per l'azione lassativa vengono utilizzate in forma di decotti o tisane.

Althea officinalis (malvaceae)

È un'erba perenne ricoperta da folta peluria che le dà un aspetto vellutato e biancastro.

Cresce spontaneamente in Europa nei terreni umidi, lungo i fossi, i canali, gli argini o attorno alle case di campagna

Il fiore (1) è solitario, presente all'ascella della foglia e pentalobato; le foglie (2) sono picciolate, penninervie e con margine dentato.

La droga (3) è costituita dalla radice principale essiccata, prelevata da piante di almeno due anni (il tempo balsamico è di due anni); è costituita principalmente da mucillagini (25-35%) e altri polisaccaridi.



Malva sylvestris (malvaceae)

La malva è un'erba perenne o biennale, ricoperta da una folta peluria, che può raggiungere un'altezza di 60-80 cm. Cresce spontaneamente in Europa e in Asia ed è diffusa nei prati e nei luoghi incolti pianeggianti.

Le foglie (1) sono lungamente picciolate e presentano un margine sinuoso; i fiori (2) sono solitari e grandi, di colore violaceo e pentalobati.

La droga è costituita dalle foglie e dalle sommità fiorite.

La malva trova impiego nel trattamento di diverse problematiche:

- *Azione emolliente*: preparati farmaceutici contro la tosse ed espettoranti catarrali;
- *Azione antiflogistica*: utilizzo per il trattamento di gengiviti, affezioni del cavo orale o gastriti (le



mucillagini si depositano sulle pareti gastriche formando un film protettivo);

- *Utilizzo alimentare:* in bevande analcoliche, alcoliche e nei dolci;
- *Utilizzo cosmetico*

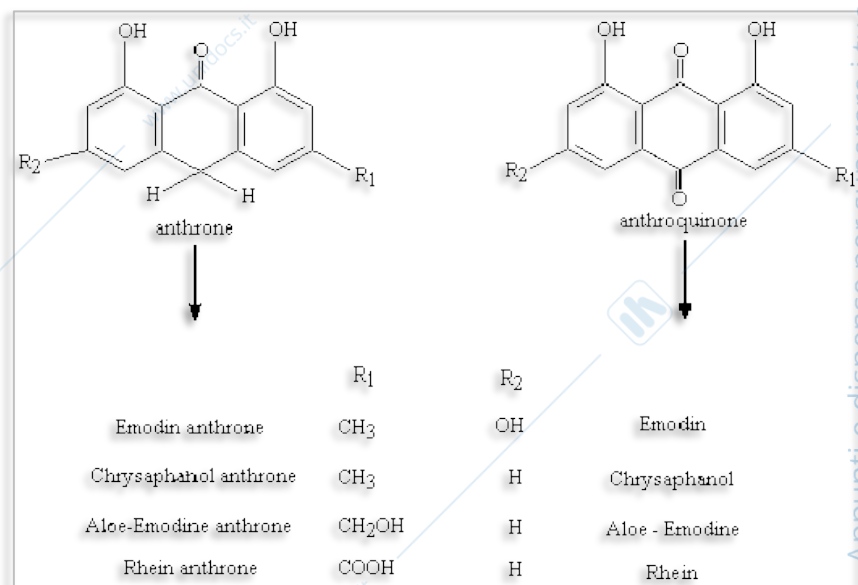
Lassativi stimolanti

La maggior parte delle droghe con azione lassativo-purgante hanno la struttura di base dei *glicosidi antrachinonici*: l'antrachinone è un dichetone aromatico variamente sostituito a livello dei due anelli aromatici.

Mentre alcune piante medicinali contengono già la forma dichetonica, alcune contengono solo la forma monochetonica detta *antrone*. I composti antronici sono molto più irritanti e per essere utilizzate devono essere sottoposte a essiccamento di un anno o essiccazione immediata a 100 °C per permettere l'ossidazione delle specie da antroniche ad antrachinoniche: l'assunzione di droghe antroniche comporta l'insorgenza di gravi e dolorosi crampi addominali.

In natura non sono quasi mai presenti le singole droghe (sia antroniche che antrachinoniche) ma sono spesso coniugate con porzioni zuccherine che le rendono più solubili. In commercio si trovano quasi esclusivamente profarmaci di glicosidi antrachinonici: il profarmaco raggiunge immutato l'intestino, passa l'intestino tenue senza essere assorbito e arriva infine all'intestino crasso. Qui la microflora batterica, tramite enzimi della classe *glicosidasi*, riesce a rompere il legame zuccherino e libera il vero e proprio antrachinone. L'antrachinone agisce a livello del lume intestinale stimolando i plessi enterici e promuovendo la peristalsi intestinale, oltre che stimolare la mucosa intestinale facilitando la secrezione di acqua dall'epitelio intestinale.

In verità gli antrachinoni non agiscono direttamente dato che promuovono la produzione di *autacoidi* come le prostaglandine, citochine, NO, istamina: questi ultimi sono responsabili dei due precedenti effetti tramite aumento della concentrazione di cAMP intracellulare: in linea generale l'effetto lassativo è ottenuto dopo 8-9 ore dalla somministrazione.



Rhamnus purshiana (ramnaceae)

Questa pianta, nota anche con il nome di *cascara*, è un albero che cresce lungo le coste del pacifico in Nord America mentre è coltivata in Europa e in Kenya. Nei paesi di origine può raggiungere anche i 20 m di altezza, mentre se coltivato raggiunge i 5-6 m. È una pianta perenne con un tempo balsamico di 9 anni.

Le foglie (1) sono ovato-ellittiche, brevemente picciolate, ad apice ottuso, a base arrotondata, a margine dentato, pennatinervie. I fiori (2) sono piccoli e bianchi e riuniti in ombrelle ascellari; il frutto (3) è una drupa nera ovoidale.

La droga è rappresentata dalla corteccia del tronco e dei rami, prelevata da specifiche finestre operate per non far morire la pianta.

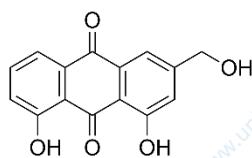
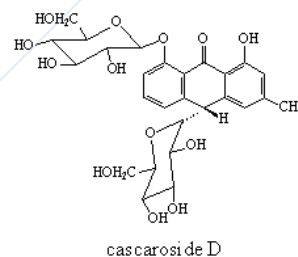
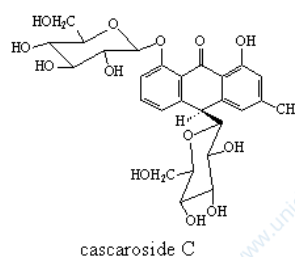
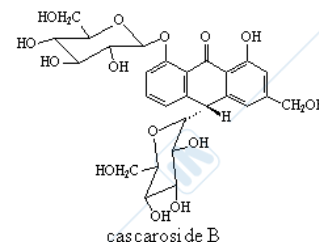
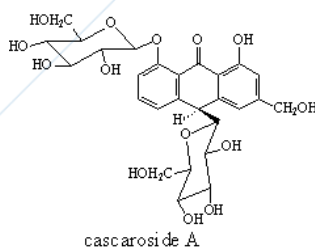


La corteccia (4) ha una superficie esterna grigio-bruna spesso ricoperta di macchie bianche (principalmente muschi e licheni) ed una superficie interna liscia, giallastra, striata in senso longitudinale e caratterizzata da grosse sclereidi (particolari cellule che hanno le membrane lignificate e ispessite in modo notevole per la giustapposizione, in senso centripeto, di numerosi strati) osservabili al microscopio ottico.

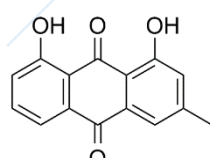
Presenta un odore leggero e un sapore amaro, persistente e nauseante; la corteccia, una volta rimossa, deve essere tagliuzzata, essiccata e conservata almeno un anno prima del consumo.

I principi attivi contenuti nella pianta ne permettono una suddivisione in base al tipo di aglicone presente: troviamo infatti i *cascarosidi A, B, C, D*. I cascarosidi A e B hanno come aglicone di base la *aloe-emodina* mentre i cascarosidi C e D presentano l'aglicone *crisofanolo*.

I cascarosidi possono avere l'aglicone legato direttamente al carbonio o legato all'ossigeno, ottenendo quindi *antrachinoni C- e O-glicosidati*. Nel caso della cascara, dato che non si ottiene direttamente un antrachinone, occorre attendere un anno o essiccare la droga ad alta temperatura per ottenere la corretta ossidazione.



Aloe-emodina



Crisofanolo

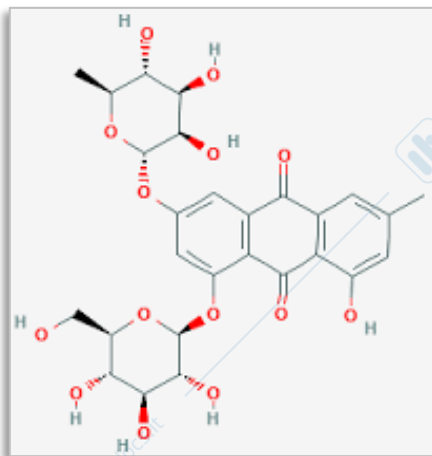
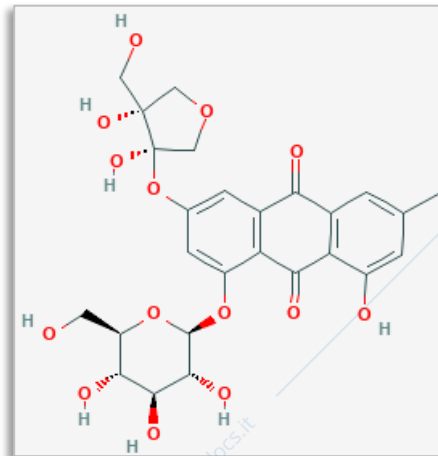
Rhamnus frangula (ramnaceae)

È un albero di 2-5 m che cresce spontaneamente in Europa in zone umide sopra i 1000 m di altitudine.

Come nella cascara, la droga è costituita dalla corteccia del tronco e dei rami che, tuttavia, risulta meno piatta della precedente. La corteccia è cosparsa di lenticelle più chiare-biancastre e, nelle cortecce giovani, sono presenti tasche lisigene con gomme.

La superficie esterna della corteccia è bruno-grigiastra e rugosa longitudinalmente mentre la superficie interna è lucida, giallo-rossastra, priva di cellule sclerenchimatiche e striata in senso longitudinale.

L'odore della droga è leggero e il sapore è poco amaro, astringente. I principi attivi contenuti sono O-glicosidi antrachinonici principalmente rappresentati dalla *glucofrangulina A* e *B*, differenziati solamente dalla porzione zuccherina e costanti nella presenza dell'aglicone. La glucofrangulina è già presente in forma antrachinonica: non necessita di ulteriore lavorazione ed è subito utilizzabile.

Corteccia di *R.purshiana*Corteccia di *R.frangula**Glucofrangulina A**Glucofrangulina B*

Rheum officinale (polygonaceae)

Questa pianta è anche nota con il nome di *rabarbaro*; cresce spontaneamente nelle regioni montuose della Cina e dell'India.

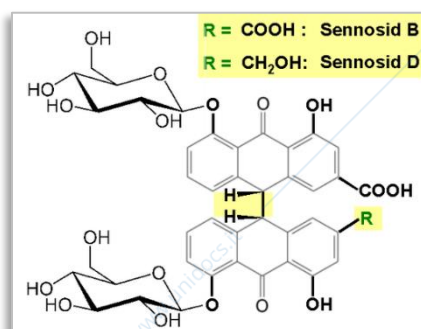
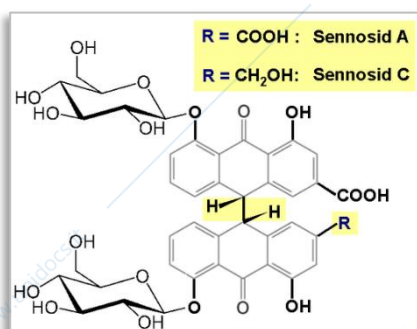
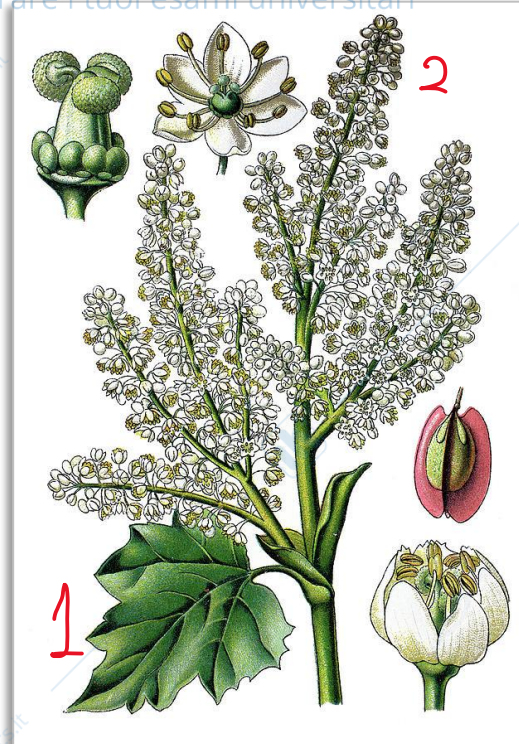
È una grande pianta erbacea perenne con foglie (1) di grandi dimensioni, lungamente picciolate, con forma di cuore e margine sinuato-dentato. I fiori (2) sono molto alti e possono raggiungere i 2 m di altezza, sono riuniti in infiorescenze a pannocchia con piccoli fiori bianco-rossastri.

La droga (3) è costituita dalle parti ipogee cioè dalle radici decorticate e dal rizoma; la pianta ha un tempo balsamico di 6-10 anni. Se queste risultano di piccole dimensioni vengono decorticate e vendute così come sono, in caso contrario vengono tagliate a fette, forate ed appese ad essiccare.

La superficie esterna, decorticata, risulta caratterizzata da un reticolo biancastro a maglie o ovali che spicca sul fondo giallastro, in corrispondenza dei raggi midollari. Nella sezione trasversa sono presenti numerosi corpi stellati che rappresentano il tessuto vascolare: i corpi stellati a disposizione casuale sono l'elemento farmacognostico che ne permette la distinzione dal *Rheum palmatum* (con il quale è spesso sofisticata). Un'ulteriore caratteristica farmacognostica è dettata dalla presenza di druse di ossalato di calcio. La droga ha un sapore astringente e amaro e un odore gradevole e aromatico.

I principi attivi contenuti sono glicosidi antrachinonici raggruppabili in *sennosidi A, B, C, D e F* (2-4%): sono caratterizzati dalla presenza di centri chirali, dalla differenza data dalle porzioni zuccherine e dalla costante della porzione agliconica costituita dal diantrone *reina*. Sono presenti anche in minima parte aloe-emodina e crisofanolo oltre a tannini che mitigano l'azione dei glicosidi antrachinonici.

A basse dosi è utilizzato con funzione digestiva nei liquori, ad alte dosi è utilizzato come lassativo-purgante.



Cassia alexandrina (leguminoseae)

Con questo nome si intende sia la specie *C. acutifolia* che la specie *C. angustifolia*; cresce spontaneamente in Africa orientale lungo il Nilo e viene coltivata in India e Sudan.

È un arbusto che raggiunge un'altezza di 1,5-2 m, presenta un fusto eretto e vive nelle zone desertiche.

Le foglie (1) sono paripennato-composte, alterne, con apice acuto e odore verde-grigiastro mentre i fiori (2) sono piccoli con petali gialli e riuniti in grappoli terminali.

Il frutto (3) è un legume oblunco a punto contenente 6-8 semi.

Le foglie essiccate costituiscono la droga mentre in passato venivano utilizzati anche i semi, ricchi di glicosidi antrachinonici.

Le foglie strette, lunghe e a punta aguzza sono quelle della *angustifolia* mentre quelle corte e ad apice appuntito quelle della *acutifolia*: a livello pratico è molto difficile distinguere le due specie.

I principi attivi contenuti sono una miscela complessa di *glicosidi diantronici* comprensivi anche dei *sennosidi A e B*, agliconi monomerici e dimerici. Il principio attivo vero e proprio è l'aglicone *reina*, che viene assorbito a livello del crasso.

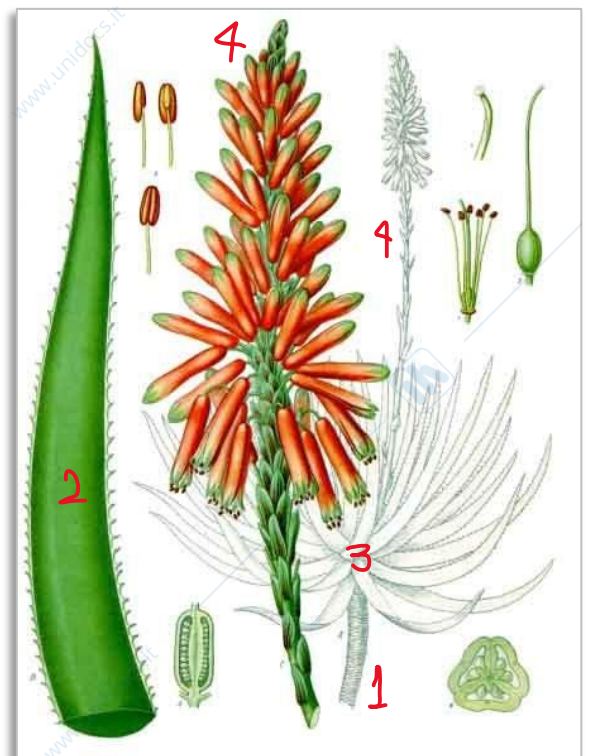
L'odore è debole e il sapore, dapprima mucillaginoso, diventa amaro e acre; l'azione lassativa è molto più blanda sia della cascara che della frangula risultando quindi in un utilizzo maggiore in preparazioni galeniche.

Aloe spp (liliaceae)

Le piante che vengono utilizzate del genere *aloe* sono molteplici; la più comune risulta la *Aloe vera* ma sono utilizzate anche la *Aloe barbadensis* e la *Aloe ferox*.

L'aloe è una pianta arborea succulenta che cresce spontaneamente in Africa e in Europa, vegetando preferibilmente nei luoghi di mare (il termine *aloe* deriva dal greco "mare"). Non necessita di particolari cure o terreni molto fertili, riuscendo a svilupparsi e a crescere anche sulla roccia.

La pianta ha un fusto (1) eretto e legnoso da cui dipartono foglie (2) lanceolate, molto larghe alla base che si



restringono fino all'apice e che possono raggiungere lunghezze fino a 50 cm presentando spine lungo tutto il margine.

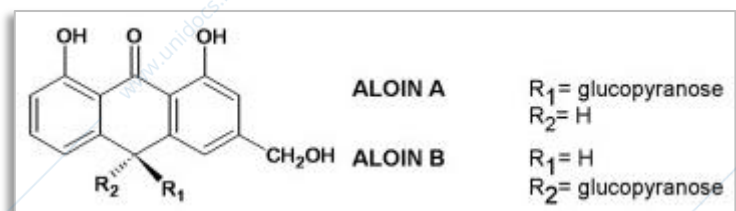
Dalla rosetta fogliare (3) si erge centralmente un'infiorescenza (4) che può raggiungere 1-2 m di altezza: è un'infiorescenza a racemo di colore giallo o rosso.

La droga, non organizzata, è costituita dal succo raccolto a seguito dell'incisione delle foglie (non è il gel di aloe); i tagli superficiali permettono di liberare i succhi delle cellule del periciclo presente sotto l'epidermide della foglia.

Per l'estrazione del succo si può operare in vari modi:

1. Incisione della foglia, fuoriuscita del succo, condensazione al sole e successiva raccolta;
2. Raccolta del succo per incisione, bollitura fino al raggiungimento della consistenza desiderata;
3. Frantumazione e spremitura della foglia con decantazione del succo estratto.

Il succo contiene *derivati antrachinonici* (5-30%) come principi attivi, principalmente *barbaloina* (miscela racemica difficilmente risolvibile di *aloina A* e *aloina B*).



Il sapore del succo è amaro per l'alta percentuale di resine presenti; questo insieme all'alto tasso di mucillagini permettono che l'azione lassativo-purgante risulti molto più potente sia della cascara che della frangula. Sebbene la forte attività lassativo-purgante, esso è quasi mai utilizzato da solo ma in combinazione di altre droghe o in quantità molto basse con azione eupeptica (favorisce l'appetito e le funzioni digestive). Le mucillagini vengono principalmente prodotte a livello delle cellule del tessuto parenchimatico e per estrarre occorre tagliare la foglia ed estrarre il gel: l'uso del gel è particolarmente frequente in ambito cosmetico invece che farmaceutico.

Ricinus communis (euphorbiaceae)

Il ricino non è una droga antrachinonica ma ha comunque un effetto lassativo-purgante.

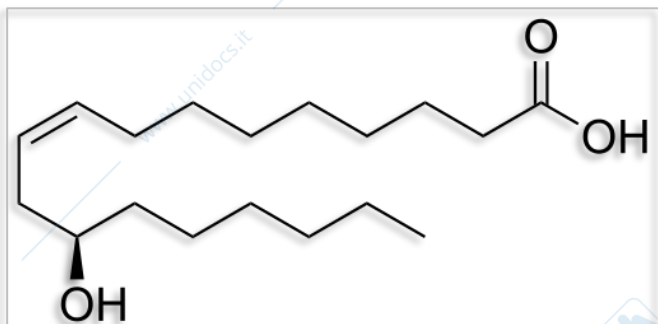
È una pianta erbacea perenne, tropicale: cresce anche in Italia ma risulta invece annuale.

Le foglie (1) sono palmato-partite con numerosi lobi lanceolati a margine dentato, sono picciolate e, sia il picciolo che la nervatura (2) risultano di colore rosso.

Il fiore (3) è raggruppato in infiorescenze glomerulari terminali o ascellari ed è rosso.

Il frutto (4) è una capsula coperta di aculei contenente i semi (5), caratterizzati da un tegumento esterno lucido di color grigio-brunastro marmorizzato: è presente una estremità arrotondata ed una che presenta un rigonfiamento detto *caruncola*, dal quale parte un solco che attraversa longitudinalmente tutto il seme.

La droga è costituita dal seme al cui interno si trova un albume e cellule ricche di olio, dal quale si estrae il vero e proprio olio di ricino. Questo olio contiene soprattutto *gliceridi di acidi grassi* che sono costituiti principalmente da *acido ricinoleico*. All'esterno del seme sono presenti delle tossine dette *ricine* che, se ingerite, provocano emolisi: per ottenere l'olio occorre preventivamente rimuovere la cuticola, ricca in tossine.



Il meccanismo d'azione del ricino è differente dalle altre droghe antrachinoniche: i gliceridi arrivano immutati a livello dell'intestino dove vengono attaccati dalle *lipasi intestinali*. Qui l'acido ricinoleico viene liberato e assorbito andando a stimolare la peristalsi intestinale con un'azione molto più rapida rispetto alle precedenti droghe producendo però l'emissione di feci liquide non formate.

Non può essere utilizzato come lassativo usuale perché estremamente irritante per la mucosa ma si ritaglia una piccola finestra terapeutica nella preparazione degli interventi chirurgici. Un uso abituale porta a lesioni ed alterazioni sia della parete intestinale che della mucosa.

L'olio di ricino è spesso usato come lubrificante, nella preparazione di saponi, vernici e resine acriliche, per l'estrazione di acido undecilico (fungistatico cosmetologico), come plastificante della nitrocellulosa.

Cinchona succirubra (rubiacae)

Detta comunemente *china* o *china rossa*, questa pianta arborea cresce spontaneamente in Perù e Bolivia ma viene coltivata anche in India, Antille e Giava raggiungendo i 20-30 m di altezza.

La polvere di china è chiamata anche *polvere dei Gesuiti* poiché furono i primi a portarne i semi in Europa per coltivare questa pianta.

Le foglie (1) sono lanceolate, a margine intero e apice ottuso, sono glabre e lucenti. Il picciolo (2) risulta rosso e porta la foglia, con l'invecchiamento, ad assumere completamente questa colorazione. I fiori (3) sono raccolti in infiorescenze a pannocchia di color carne mentre i frutti (4) sono costituiti da piccole capsule di color glicine.

La corteccia (5) è rugosa grigio-bruna o biancastra e rappresenta la droga della pianta, viene prelevata da alberi di 8-10 anni (tempo balsamico) e, se prelevata dai rami, risulterà accartocciata, se prelevata dal tronco risulterà piatta. La corteccia risulta fibrosa, con un sapore molto amaro e astringente ed un odore forte.

Nella classe *Cinchona* esistono anche le specie *calysala* e *ledghinana* (chiamate "china gialla" per il colore della corteccia) e la *Cinchona officinalis*, utilizzata principalmente in ambito liquoristico per la produzione di liquori a base di china.

I principi attivi contenuti nella china rossa sono principalmente rappresentati da due classi di composti: *alcaloidi a nucleo chinolinico* (6-7%, chinina, chinidina, cinconina, cinconidina) e *tannini* (principalmente *acido cincotannico*, 2-4%) oltre a *glicosidi terpenici amari* (*chinovina*).

La china rossa svolge diverse azioni da un punto di vista farmacologico:

- **Azione antimalarica:** questa azione è legata ai derivati chinolinici che agiscono sulla *fase eritrocitaria* del ciclo infettivo del *Plasmodium vivax, malariae* e -in modo minore- sul *falciparum*. Il meccanismo d'azione avviene in uno specifico momento dell'infezione da plasmodio, trasmesso dalla puntura di una zanzara portatrice: la zanzara portatrice, nutrendosi di sangue umano, inietta la saliva contenente *sporozoidi* che migrano nel fegato e maturano a diventare *merozoiti*, pronti a migrare nuovamente nel sangue e dare emolisi. La chinina agisce sul merozoite eritrocitario bloccandone la crescita e i sintomi della malattia, anche se al giorno d'oggi non risulta più un farmaco di prima scelta;
- **Attività amaro-tonica, antifermentativa, eupeptica:** l'uso di china rossa è molto utile in caso di digestioni lente e dispepsie gastrointestinali poiché aumenta l'appetito e la secrezione gastrica e salivare. La china rossa è utilizzata anche per migliorare la funzionalità epatica e motilità gastrointestinale, grazie alla presenza di acidi chinotannici;



- **Attività febbrifuga:** sebbene non si conosca il meccanismo con cui la china eserciti questo effetto terapeutico, l'associazione con vitamina C porta ad una sensibile riduzione della febbre negli stati influenzali;
- **Attività astringente:** la china è spesso utilizzata in caso di scottature, grazie all'azione dei tannini;
- **Attività antifibrillante:** la chinidina estratta dalla pianta esercita un'azione antiaritmica in caso di *fibrillazione atriale (F.A.)*

Ricapitolando, la china trova impiego principalmente come antimalarico (soprattutto in caso di resistenze verso i farmaci di prima scelta), antifibrillante ed eupeptico; tuttavia, l'uso di china può portare anche all'insorgenza di effetti avversi che rientrano nello spettro del *cinconismo*: cefalea, nausea, vomito, ipotensione ortostatica e tinnito (tintinnio nelle orecchie): la dose letale di china è 10 mg.

PIANTE MEDICINALI AD AZIONE ANTI-IPERPLASICA

Serenoa repens (arecaceae)

La *Serenoa repens* è una palma diffusa nella zona meridionale degli Stati Uniti, nel Sud Europa e nel Nord Africa. In medicina ayurvedica è nota con il nome di *Sabal serrulata*.

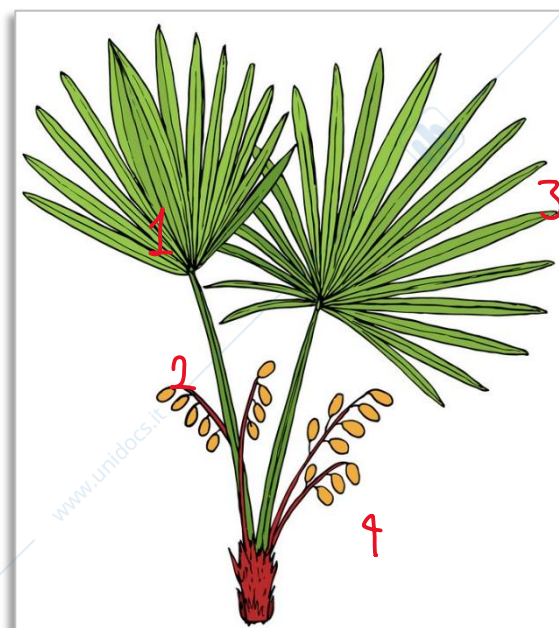
Questa pianta può raggiungere tranquillamente i 2-4 m di altezza.

Le foglie (1) possono raggiungere 1-2 m di lunghezza e sono costituite da un lungo picciolo (2), coperto ai lati da piccole e delicate spine, culminante in un ventaglio di una ventina di foglioline lunghe 50-100 cm (3).

I fiori (4) sono giallognolo-bianchi e producono una densa infiorescenza lunga fino a 60 cm. Il frutto (5) è costituito da una drupa color rosso scuro e della dimensione di un'oliva.

La droga, costituita dal frutto, contiene principalmente componenti di natura lipidica: acidi grassi a lunga catena (acido oleico, laurico, linoleico), flavonoidi, polisaccaridi, alcol insaturi a lunga catena e soprattutto *fitosteroli*, maggiormente presenti come *betasitosterolo*.

Dalla bacca si ottiene un estratto, detto *lipidosterolico*, costituito da una miscela di fitosteroli e acidi grassi che, sia in Europa che negli Stati Uniti è utilizzato nel trattamento della *iperplasia prostatica benigna*: è una patologia diffusa negli uomini con età superiore ai 50



anni che porta ad un ingrossamento anomalo della prostata e, di conseguenza, ad un ridotto passaggio di urina per la compressione di uretra e vescica.

Per contrastare questa iperplasia si può procedere nei casi più gravi per via chirurgica oppure optando per un trattamento farmacologico. I farmaci disponibili per questo trattamento sono la *finasteride* (bloccante della 5- α -*reduttasi*), la *terazosina* e la *alfuzosina* (entrambi α -*bloccanti*).

Si può quindi procedere facilitando la minzione tramite blocco dei recettori α -adrenergici e induzione di vasorilasciamento e contrazione vescicale oppure si può bloccare la conversione di *testosterone* in *diidrotestosterone* e ridurre i sintomi di questa patologia.

Il meccanismo d'azione della *Serenoa repens* è molteplice:

- *Attività anti-androgena*: l'estratto lipofilico inibisce l'enzima 5- α -*reduttasi* e la formazione di diidrotestosterone, competendo anche con i siti di legame per gli androgeni;
- *Attività antinfiammatoria*: l'estratto lipofilico è in grado di inibire sia la *ciclossigenasi* che la *lipossigenasi* bloccando la produzione di leucotrieni e prostaglandine responsabili della mediazione pro-infiammazione della cascata dell'acido arachidonico;
- *Attività anti-proliferativa*: l'estratto permette di potenziare l'attività della *caspasi-3*, una proteina pro-apoptotica che, se attivata, induce attività anti-proliferativa;
- *Attività α_1 -bloccante*: rilasciamento della muscolatura liscia a livello uretrale e vescicale (meccanismo simile a quello della prazosina) che permette un miglior passaggio dell'urina dalla vescica e dall'uretra.

Il complesso meccanismo d'azione permette di intervenire su più fronti e produrre una risposta completa. Trials clinici hanno dimostrato l'efficacia della pianta nel ridurre la frequenza di minzione e nel migliorare la sensazione di svuotamento vescicale.

La *Serenoa repens*, confrontata con un placebo e con finasteride mostra un'efficacia superiore al placebo e comparabile, se non maggiore, a quella del farmaco soprattutto perché riduce la frequenza della disfunzione sessuale e non interferisce con la produzione di PSA (Prostate Specific Antigen, parametro fondamentale nella valutazione della modifica dello stato dell'iperplasia da benigna a maligna).

In commercio esistono preparazioni di *Serenoa repens* associata a *Urtica dioica*, mentre l'applicazione topica della sola *Serenoa* permette di trattare la *alopecia di origine androgenica* e l'*acne*.

Effetti avversi nell'utilizzo della pianta sono riconducibili a disturbi gastrointestinali, cefalea, vertigine, epatite, emorragie in pazienti in terapia con anticoagulanti o COX-2 inibitori, ridotto assorbimento di ferro per la presenza di tannini.

PIANTE MEDICINALI AD AZIONE ANALGESICA

Papaver somniferum (papaveraceae)

Questa pianta è indicata anche con il nome di *oppio* (dal greco *succo*, in riferimento alla droga della pianta). Il nome latino deriva significa "pappa che induce il sonno".

Esistono numerose varietà di questa pianta come la *album* (per il bianco del fiore e i semi), *nigrum* (per il colore violaceo del fiore ed il nero dei semi), *glabrum* e *setigerum*; la varietà *album* risulta comunque la più utilizzata.

È una pianta erbacea annuale originaria dell'asia occidentale ma viene coltivata in altre regioni del mondo, riuscendo anche a svilupparsi in paesi freddi come la Scandinavia. Sebbene esistano coltivazioni illegali della pianta per un suo utilizzo illegale, la coltivazione controllata di questa specie è molto diffusa dato che il principio attivo ricavato dalla pianta non è ottenibile per sintesi ma solo per estrazione dalla droga.

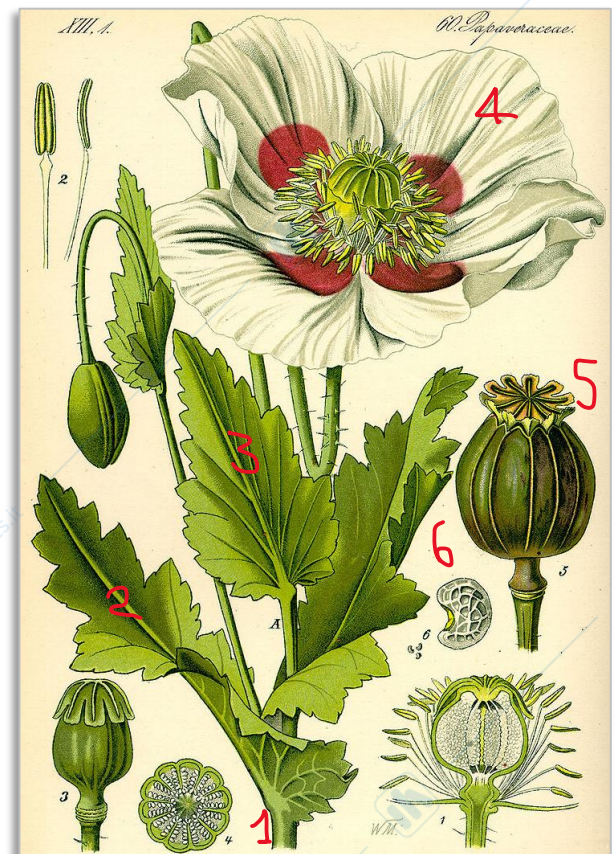
La pianta ha un fusto (1) eretto e spesso su cui si inseriscono delle foglie alterne, allungate: le inferiori (2) sono sessili amplessicauli ("abbracciano" il fusto) di forma palmato-setta con margine irregolarmente inciso, quelle superiori (3) invece hanno un margine dentato. La pianta è glabra e le foglie presentano un colore verde glauco.

I fiori (4) sono terminali, solitari e costituiti da quattro grandi petali e due sepal che cadono nel momento in cui si apre il fiore, possono assumere diverse colorazioni a seconda della varietà (bianchi con venature rosate per la *album*, violacei con venature nere per la *nigrum*). Al centro del fiore sono presenti numerosi stami ed un pistillo sormontato da un disco sessile.

Il frutto (5) è costituito da una capsula che conserva nella parte superiore il disco sul quale si inseriranno stami e pistillo; all'interno sono presenti numerose logge contenenti i semi (6), butterati e a forma di rene con colorazione variabile a seconda della varietà.

Tutta la pianta è percorsa da *dotti laticiferi* ma la capsula è la porzione di pianta con la più alta concentrazione di questi dotti; i semi, se opportunamente preparati, non contengono sostanze farmacologicamente attive e possono essere utilizzati per l'alimentazione.

La droga è costituita dal lattice della pianta, ottenuto praticando delle incisioni sulla superficie esterna della capsula: il tempo balsamico è dato dal momento in cui la capsula raggiunge un diametro di 4 cm e cambia colore diventando gialla. I tagli possono essere longitudinali o orizzontali e non devono essere troppo profondi; generalmente le incisioni vengono operate nel pomeriggio e si attende il giorno successivo per la raccolta della resina: inizialmente il lattice ha una consistenza

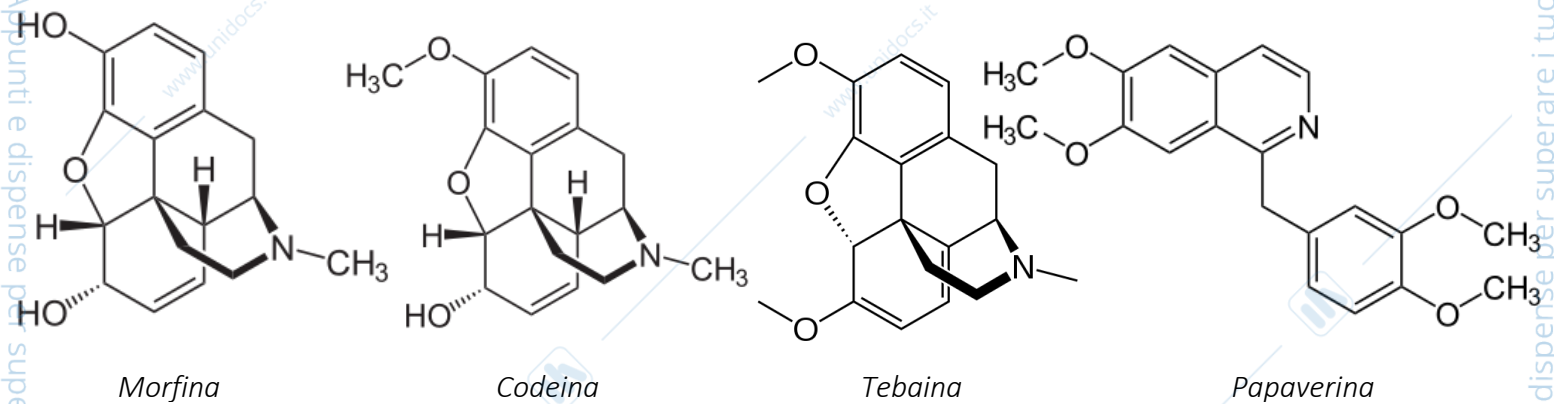


plastica, morbida e di colore marrone-verde mentre assume un colore scuro e una consistenza vitrea dopo la condensazione. La resina raccolta è schiacciata in panetti e sono necessarie circa 20.000 capsule per ottenere un singolo pane di oppio.

Per ottenere la *morfina* dall'oppio è necessario avere un contenuto omogeneo nei pani e per questo vengono essiccati a 100 °C per inattivare le *oppiasi* che possono degradare la morfina.

All'interno dei pani sono presenti numerosi alcaloidi di quasi 40 tipi diversi ma sono suddivisibili in *alcaloidi a struttura fenantrenica* e *alcaloidi a struttura isochinolinica*.

Tra gli alcaloidi a struttura fenantrenica fanno parte la *morfina* (il più importante), la *codeina* (utilizzata in farmacologia) e la *tebaina* (precursore di derivati oppiacei) mentre gli alcaloidi a struttura isochinolinica sono principalmente rappresentati dalla *papaverina* (utilizzata come spasmolitico).



Morfina e codeina devono le proprie attività farmacologiche alla loro capacità di stimolare vari tipi di *recettori oppioidi*, cioè i recettori μ , κ e δ :

- I recettori μ sono recettori presinaptici e postsinaptici, metabotropici accoppiati al complesso delle proteine G inibitorio. Nel caso di recettori presinaptici, la loro stimolazione da parte della morfina promuove una riduzione di ingresso di Ca^{2+} e di conseguenza una riduzione del processo di fuoriuscita per esocitosi del neurotrasmettitore. Se invece i recettori sono postsinaptici, la loro stimolazione promuove l'ingresso di K^+ e conseguentemente una iperpolarizzazione che induce una diminuzione della risposta cellulare. Questi recettori sono responsabili della maggior parte degli effetti dell'oppio; l'effetto analgesico della morfina è esercitato sia a livello spinale (azione dei recettori μ_1) che sovrspinale (azione dei recettori μ_2) mentre la depressione respiratoria e la costipazione sono mediate dai recettori μ_2 ;
- I recettori κ esistono nelle due isoforme κ_1 e κ_2 che, se stimolate, producono rispettivamente analgesia spinale e analgesia sovrspinale. A differenza dei recettori μ determinano un aumento dell'assunzione di cibo, un aumento della diuresi e un miglioramento delle funzioni mnemoniche e cognitive;
- I recettori δ producono analgesia sia spinale (δ_2) che sovrspinale (δ_1 e δ_2), sebbene sembra che il sistema spinale sia quello più coinvolto. È stato osservato sul modello animale che la somministrazione di agonisti selettivi per le due isoforme provoca inibizione dei processi mnemonici.

Gli effetti farmacologici derivati dagli oppiacei sono molteplici:

- *Miosi*: riduzione del diametro pupillare; negli eroinomani si parla di *pupilla a punta di spillo*. In caso di *overdose*, occorre somministrare un farmaco antagonista del recettore μ ;
- *Ipotensione*: non è un effetto dovuto direttamente all'assunzione di oppiacei, quanto una risposta fisiologica alla aumentata produzione di istamina;
- *Stipsi*: i recettori μ presinaptici sono distribuiti anche sulle fibre del sistema enterico che, essendo di tipo colinergico, inibiscono il rilascio di acetilcolina che controlla tutti i processi digestivi;
- *Sedazione ed euforia*;
- *Blocco della tosse secca*;
- *Ritenzione urinaria*;
- *Nausea*;
- *Depressione respiratoria*;
- *Analgesia*: gli oppiacei sono principalmente utilizzati per il controllo del dolore, esplicando la loro azione analgesica sia sul fronte spinale che sovraspinale.
 - *AZIONE SPINALE*: è esercitata a livello delle *corna dorsali del midollo spinale*. Quando si prova dolore vengono prodotte sostanze algogene in queste regioni: il neurone primario prende connessione con il secondario che proietterà verso talamo e corteccia cerebrale. Questo processo permette di prendere coscienza della sensazione dolorosa; i recettori oppioidi (soprattutto quelli presinaptici) riducono il rilascio del neurotrasmettitore ed inibiscono la trasmissione del messaggio nervoso;
 - *AZIONE SOVRASPINALE*: interessa le *vie discendenti* che dalla corteccia e dal talamo vengono proiettate verso la periferia, in particolar modo l'azione analgesica è esercitata nell'*area grigia periacqueduttale* da dove partono le fibre adrenergiche e serotoninergiche. Le ultime attraversano il *nucleo del rafe magno* mentre le prime attraversano il *locus ceruleus*. Le fibre adrenergiche svolgono una funzione importante nella percezione del dolore e sono controllate da *interneuroni GABAergici* che sfruttano il GABA che, una volta rilasciato, si lega su recettori presinaptici con azione inibitoria sul rilascio di noradrenalina e serotonina. La morfina agisce stimolando i recettori μ inibitori che diminuiscono il rilascio di GABA e aumentano il rilascio di noradrenalina e serotonina, con una conseguente ridotta percezione del dolore

La morfina, sia a livello spinale che sovraspinale, non agisce come un anestetico ma come un analgesico permettendo non un annullamento del dolore, ma una sua differente percezione.

Gli oppiacei possono dare *dipendenza*, questo è spiegato dal meccanismo d'azione che riguarda l'*area mesolimbica-mesocorticale* dove hanno sede i circuiti che regolano il processo di gratificazione: tutte le droghe d'abuso potenziano questi circuiti, gli oppiacei inibiscono specificamente il rilascio di GABA che, a cascata, non inibisce più il rilascio di dopamina.

L'oppio trova grande applicazione nella pratica comune anche utilizzato come semplice lattice. Non contiene solamente morfina ma anche altre sostanze che risultano importanti, in senso negativo o

in senso positivo, nell'influenzare l'effetto della morfina. L'oppio presenta effetti minori della sola morfina grazie alla contemporanea presenza di flavonoidi e gli oppiacei presenti lo sono in forma salificata (meno solubili e meno disponibili). L'oppio è comunemente utilizzato come analgesico, sedativo e antidiarroico.

PIANTE MEDICINALI AD AZIONE ANTINFIAMMATORIA

Salix spp (salicaceae)

Del genere Salix vengono utilizzate diverse specie come la *alba*, la *purpurea* e la *fragilis*.

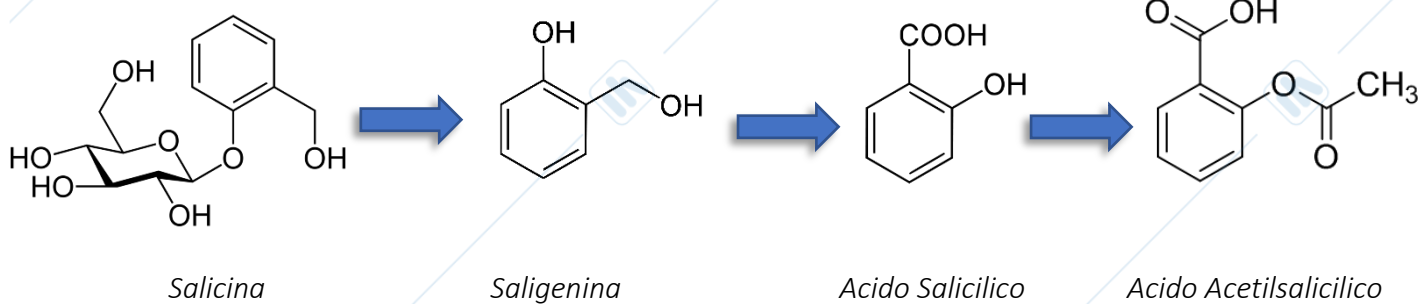
I principi attivi contenuti nel salice sono contenuti anche nel pioppo e nel frassino: di questi alberi che crescono in zone umide viene utilizzata la corteccia.

I principi attivi contenuti sono i glucosidi salicilici che contengono acido salicilico: il più importante glucoside è la *salicina*, con una struttura chimica molto simile a quella dell'acido acetilsalicilico.

La salicina è un profarmaco, dato che l'aglicone verrà idrolizzato a livello dell'intestino crasso dalle *glicosidasi batteriche*: la porzione zuccherina viene rimossa nel colon per formare la *saligenina*, assorbita e convertita a livello epatico per ossidazione ad *acido salicilico*.

La salicina esercita una azione antinfiammatoria ed antipiretica basata sull'inibizione delle prostaglandine per inibizione dell'enzima COX (ciclossigenasi).

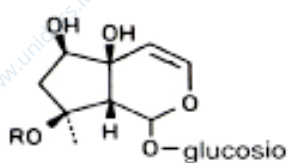
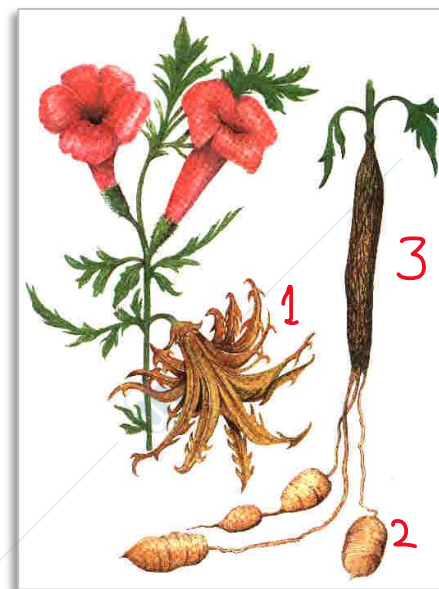
È utilizzata in caso di malattie reumatiche, dolori articolari e per il trattamento di febbre e mal di testa.



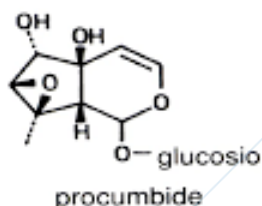
Harpagophytum procumbens (pedaliaceae)

Questa pianta rampicante è originaria dell'Africa sudoccidentale ed è comunemente nota come *artiglio del diavolo*: assume questo nome dal frutto caratterizzato da quattro o più appendici sormontate da estremità ad uncino molto taglienti (1).

Sebbene il frutto rappresenti efficacemente la pianta, esso non rappresenta la sua droga che è rappresentata infatti dalle parti ipogee, in special modo le *radici tuberose secondarie* (2). Esiste infatti una *radice tuberosa primaria* (3) dal quale dipartono radici lunghe circa 25 cm che terminano nelle radici tuberose secondarie di circa 3 cm di diametro.



arpagoside : R = trans-cinnamoile
arpagide : R = H



La droga è prelevata da piante di almeno 2-3 anni di età: la radice è prelevata, lavata, tagliata a rondelle trasversali e commercializzata.

I principi attivi contenuti sono costituiti da *glicosidi iridoidi* come l'*arpagoside*, *arpagide* e *procumbide*.

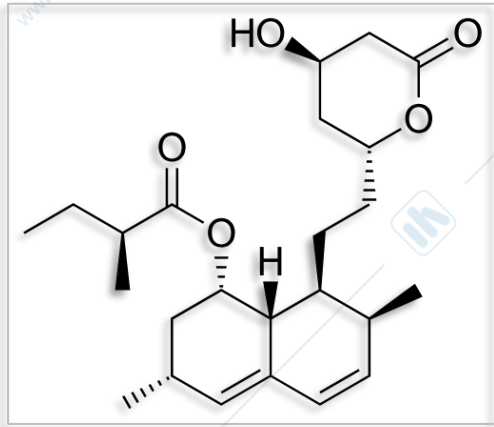
L'attività analgesica e antinfiammatoria di questa specie è legata alla capacità dei glicosidi iridoidi di inibire la lipossigenasi e la produzione di leucotrieni. La sua efficacia clinica è stata dimostrata più volte nel tempo, permettendole il titolo di *cortisone vegetale* ed è utilizzata in caso di stati di lieve e moderata intensità prima della somministrazione del cortisone in caso di osteoartriti, artrosi, artriti, tendiniti e mialgie.

PIANTE MEDICINALI PER IL TRATTAMENTO DI DISLIPIDEMIE*Riso rosso fermentato*

Questa specie vegetale deriva dalla fermentazione del riso che avviene ad opera del *Monascus purpureus* e che lo rende di colore rosso.

L'utilizzo di questa specialità deriva dalla medicina tradizionale cinese, dapprima utilizzato in sostituzione dell'aceto e solo dopo utilizzato per il trattamento di disturbi vascolari; successivamente sono state operate delle ricerche che hanno mostrato la presenza di *monacoline* (principalmente *monacolina κ*) oltre che vitamina B, flavonoidi, acido oleico e linoleico, palmitico e stearico, fitosteroli e isoflavoni. L'utilizzo del riso rosso fermentato è in declino poiché, durante il periodo di studio di queste sostanze la conoscenza delle patologie ipercolesterolemiche era ridotta e allo stesso tempo iniziava l'ascesa delle statine: la monacolina κ è la *lovastatina*, capostipite delle statine, oggi non più in commercio.





La monacolina κ ha lo stesso meccanismo d'azione delle statine di sintesi, andando a bloccare l'enzima *HMGCoA reduttasi (idrossimetilglutarilCoA reduttasi)* che regola la velocità di sintesi del colesterolo: se bloccato, viene bloccato e rallentato tutto il processo di sintesi del colesterolo.

In Italia, la monacolina κ era liberamente commercializzata come integratore con un dosaggio non superiore a 3 mg/kg al giorno; nel 2012 un regolamento europeo ha alzato questo limite a 10 mg/kg al giorno permettendo, di fatto, di poter ottenere una terapia con statine senza il necessario parere e consulto medico.

In breve tempo si sono manifestati nuovamente tutti gli effetti avversi dell'uso improprio di statine, tra cui rabdomiolisi (danno grave del muscolo scheletrico con conseguente rilascio nel torrente sanguigno di numerosi composti come mioglobina, creatina, calcio, potassio ed acido urico) e tossicità epatica.

Agli effetti avversi tipici delle statine vanno associate le problematiche derivate dai problemi di standardizzazione delle partite di riso con conseguente possibilità di dosi eccessive di *citrinina*, una micotossina derivata dal processo di fermentazione, oltre alle problematiche inerenti all'associazione con altre statine sintetiche e l'utilizzo improprio in gravidanza.

PIANTE MEDICINALI CHE AGISCONO SULL'APPARATO RESPIRATORIO

Funzioni dell'apparato respiratorio

L'apparato respiratorio, costituito dalla duplice via di ingresso della bocca e del naso, svolge principalmente queste funzioni:

- *Regolazione degli scambi gassosi tra aria e sangue:* a livello degli alveoli polmonari avvengono gli scambi gassosi tra l'aria, ricca di ossigeno, ed il sangue, ricco di anidride carbonica;
- *Controllo della tosse:* la tosse ha la principale funzione di eliminare eventuali agenti estranei che possono essere inalati durante la respirazione e che rappresentano un'ostruzione per il corretto passaggio dell'aria;
- *Regolazione delle secrezioni e della motilità bronchiale:* normalmente il muco non costituisce un problema poiché mantenuto in costante movimento e continuamente allontanato dall'albero respiratorio da *ciglia vibratili* che lo ricoprono completamente. Il muco è prodotto naturalmente in condizioni fisiologiche e ha la funzione di proteggere l'apparato respiratorio stesso da aria fredda, corpi estranei e umidificare le varie sezioni dello stesso. Nelle patologie da raffreddamento il muco assume caratteristiche diverse in fatto di consistenza e quantità.

Una delle patologie respiratorie a carico dei bronchi è la *bronchite*, una infiammazione acuta dei bronchi in seguito a disequilibri nella produzione di muco.

Nella bronchite, infatti, il muco subisce una sovrapproduzione ed un aumento di fluidità dello stesso: le ciglia vibratili, che si muovono dal basso verso l'alto, non riescono a spostare questo muco fluido che, conseguentemente, scende e si ferma nei bronchi creando un'ostruzione al passaggio dell'aria. Si sviluppa quindi una *tosse produttiva*, volta ad allontanare il muco in eccesso: in questa fase è utile somministrare antinfiammatori e balsamici.

Nella *fase risolutiva* della bronchite, il muco diminuisce di fluidità e non riesce comunque a essere espulso dalle ciglia vibratili che non riescono a spostarlo verso l'alto e ristagnerà nelle vie respiratorie: in questo caso l'utilizzo di agenti balsamici non ha fondamento terapeutico ed è consigliata la somministrazione di *espettoranti*.

Se si arriva alla *cronicizzazione della bronchite*, dovuta all'alterazione della struttura cellulare della mucosa, si ha la produzione di un muco con contenuto acquoso relativamente inferiore alla norma, difficilmente removibile da parte del sistema ciliare: in questo caso si possono somministrare solo espettoranti.

Nel paziente fumatore si ha una *degenerazione del sistema ciliare* che non è più in grado di smuovere il muco, nonostante possa comunque avere il contenuto di acqua desiderato: la somministrazione di antitussivi ed espettoranti non porta ad alcun punto risolutivo.

Per ovviare alle problematiche di bassa fluidità del muco, è possibile intervenire con diversi approcci:

- *Utilizzo di fluidificanti*: sono sostanze (e.g. fluimucil) o azioni esterne (e.g. aerosol anche con soluzioni ipertoniche) che aumentano l'apporto di acqua e aumentano la fluidità del muco;
- *Utilizzo di stimolanti*: la *pilocarpina* è una sostanza che promuove la secrezione bronchiale insieme alla secrezione di acqua. In linea teorica è l'approccio corretto da utilizzare per contrastare problemi respiratori ma nella realtà c'è un alto rischio di crisi asmatiche in soggetti predisposti e sensibili;
- *Utilizzo di espettoranti*: sono sostanze che favoriscono la rimozione del muco che possono agire per via diretta o via indiretta
 - *Espettoranti ad azione diretta*: droghe che contengono *olii essenziali*, come il pino, e che vengono generalmente somministrate per via topica (e.g. per aerosol) in modo che agiscano direttamente sul ramo bronchiale o possono essere somministrate per via orale se l'eliminazione è principalmente per via polmonare;
 - *Espettoranti ad azione indiretta*: sono principalmente rappresentati da *droghe a saponine*. L'effetto dipende dall'azione irritante a livello gastrico che produce stimolazione gastro-polmonare a livello del centro CTZ: viene conseguentemente stimolato il nervo vago che riveste la parete gastrica e polmonare e che, per trasmissione colinergica, rilascia *acetilcolina* e promuove una risposta polmonare. A livello polmonare ottengo quindi contrazione della muscolatura liscia, aumento della secrezione di acqua e produzione di un muco più fluido ma, a livello gastrico si ha promozione della stimolazione dei recettori M_1 con conseguente iperacidità gastrica e nausea.
- *Utilizzo di balsamici*: generalmente sono rappresentati da droghe a *essenze terpeniche e derivati fenolici*. Questi agenti hanno una azione *antisettica* e *secretolitica* esercitando una azione astringente sulle mucose. Spesso sono somministrati come spray nasali, aerosol o

suffumigi e, poiché sufficientemente idrofili, vengono principalmente eliminati per via polmonare senza subire metabolismi; per l'elevata idrofilicità sono utilizzati anche antisettici urinari.

Alcune specialità galeniche e medicinali:

Specialità	Principio attivo	Indicazione
<i>Broncopulmin (pastiglie)</i>	<i>Niaouli</i>	<i>Affezioni dell'apparato respiratorio con tosse e catarro</i>
<i>Broncosedina (pastiglie, sciroppo)</i>	<i>Cocillana, Eriodicto, Grindelia, Menta, Timo, ecc...</i>	<i>Affezioni dell'apparato respiratorio con tosse e catarro</i>
<i>Calyptol inalante (fiale)</i>	<i>Timo, Pino, Rosmarino</i>	<i>Congestione prime vie respiratorie</i>
<i>Abiostil (pomata)</i>	<i>Pino</i>	<i>Affezioni rino-faringee</i>
<i>Vicks Vaporub (pomata)</i>	<i>Eucalipto, olio essenziale di trementina</i>	<i>Affezioni dell'apparato respiratorio</i>
<i>Pulmarin (soluzione)</i>	<i>Pino</i>	<i>Affezioni dell'apparato respiratorio</i>
<i>Sciroppo berta</i>	<i>Liquirizia</i>	<i>Affezioni dell'apparato respiratorio</i>
<i>Poligala/Narceina (sciroppo)</i>	<i>Poligala</i>	<i>Espettorante</i>

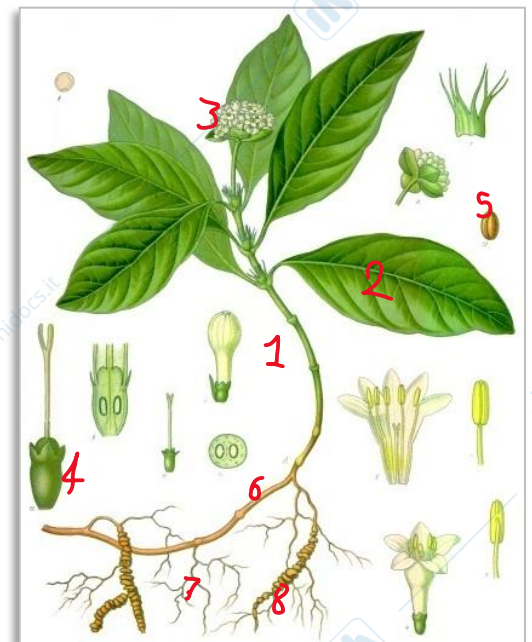
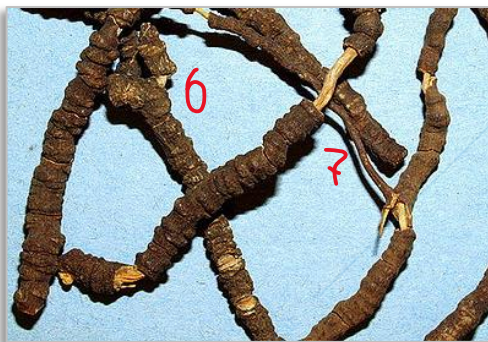
Piante medicinali ad azione espettorante

Cephaelis ipecacuanha (rubiaceae)

È una piccola pianta cespugliosa perenne che cresce spontanea in Sud America; ha una *azione espettorante diretta*. È nota anche con il nome *Uragoga ipecacuanha*.

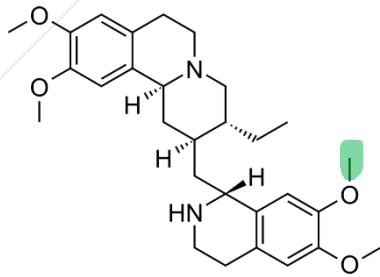
Il fusto (1) è eretto e quadrangolare; le foglie (2) sono opposte, lanceolate, ad apice acuto, con margine intero e ondulato e di colore verde intenso. I fiori (3) sono bianchi e riuniti in cime mentre il frutto (4) è una drupa violacea contenente due piccoli semi (5).

La droga è costituita dalle parti ipogee, delle quali vengono sfruttate solo le radici primarie e secondarie (6, 7) mentre non viene utilizzato il rizoma (8). Le radici assumono anche il nome di *anellata minore* per l'aspetto "ad anello" della superficie esterna della radice; non sono da confondere con l'*anellata maggiore*, la *Uragoga grantensis*, con cui vengono operate le sofisticazioni e che contiene una concentrazione inferiore di principio attivo.

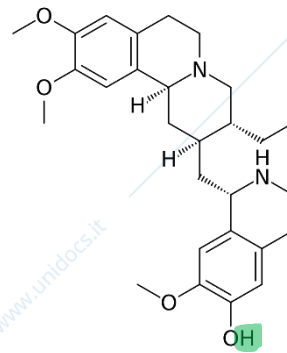


La raccolta è operata in inverno, tra gennaio e marzo, che, in Sud America, corrisponde alla stagione delle piogge: il terreno risulta quindi più morbido da manipolare e permette di rimuovere la pianta con i rizomi, che verranno successivamente ripiantati.

I principi attivi contenuti all'interno della pianta sono costituiti da *alcaloidi isochinolitici* come l'*emetina*, *ipecanina*, *cefalina*, *psicotrina* e *psicotrina metilestere*, *saponine*, *glicosidi iridoidi* (*ipecacuanina*) e *tannini* (*acido ipecacuanico*). Emetina e cefalina sono molecole molto simili ma l'emetina ha attività antiprotozoarica: è principalmente usata per la dissenteria causata da *ameba*.



Emetina



Cefalina

Questa pianta non è vendibile come specialità da banco ma solo dietro presentazione di ricetta medica per la forte attività emetica dovuta all'azione irritante gastrica. L'azione emetica di questa pianta è sfruttata e la rende un *farmaco salvavita*: è sfruttata come antidoto in caso di avvelenamento.

Polygala senega (poligalaceae)

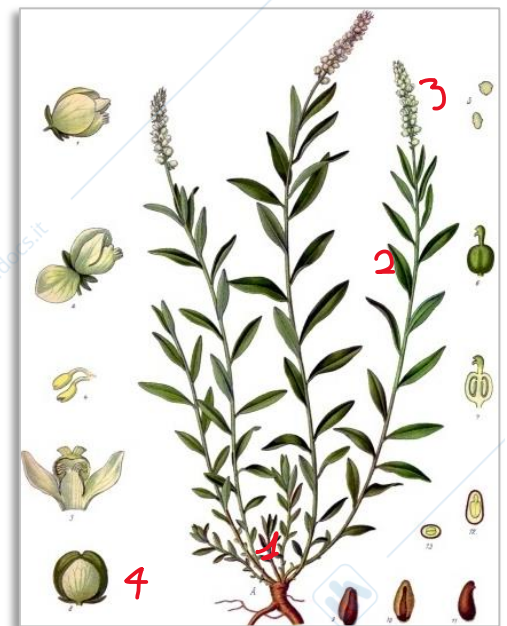
È una pianta erbacea perenne di piccole dimensioni che cresce spontaneamente su terreni aridi, duri, pietrosi e sabbiosi del Nord America ed è coltivata anche in Giappone; espleta la sua funzione terapeutica come *espettorante ad azione indiretta*.

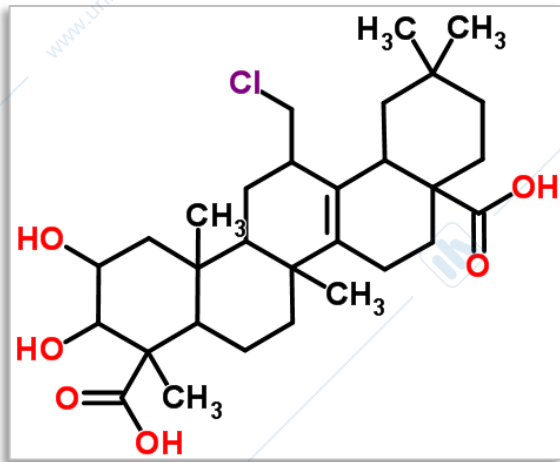
Il caule (1) è cespuglioso e costituito da numerosi rami dritti, le foglie (2) sono alterne, sessili o brevemente picciolate, strette e ad apice acuto.

I fiori (3) sono piccoli e bianchi, riuniti in grappoli terminali, mentre il frutto (4) è costituito da una capsula.

La droga è costituita dalle parti ipogee: le radici (5) sono costituite da una piccola "testa bitorzoluta" di 2-3 cm da cui diparte una radice conica, poco ramificata, tortuosa e con creste e rilievi semi-anulari sulla superficie esterna.

La polvere della radice essiccata è giallo-grigia ma il suo colore cambia a giallo-bruno se esposta alla luce solare. Ha un odore nauseabondo ed un sapore dapprima dolce, poi acre, che stimola la salivazione e provoca bruciore.





I principi attivi contenuti nella droga sono principalmente *saponine triterpeniche* (*senegina II*, *senegina III* e *senegina IV* che sono in forma glicosidata e *acido poligamico*), *acido salicilico* e *derivati salicilati* (*esteri metilsalicilici*), *acidi idrossicinammici* (*acido caffeico*), *pectine*, *tannini*, *albuminoidi*, *zuccheri* e *resine*.

Viene utilizzata in sciroppi, infusi, decotti e soluzioni idroalcoliche con funzione di espettorante ad azione indiretta: sebbene più sicura dell'ipeacuana, il quadro clinico in caso di sovradosaggio mostra forte irritazione con vomito e diarrea.

La principale sofisticazione di questa droga è operata con *Ruscus aculeatus* (*liliaceae*) o altre specie del genere *Polygala*.

Glycyrrhiza glabra (fabaceae)

È comunemente nota con il nome di *liquerizia*; è una pianta erbacea cespugliosa perenne.

Le foglie (1) sono imparipennate, i fiori (2) sono organizzati in spighe ascellari con un colore variabile da indaco ad azzurro a viola. Il frutto (3) è costituito da un legume glabro contenente da 2 a 6 semi.

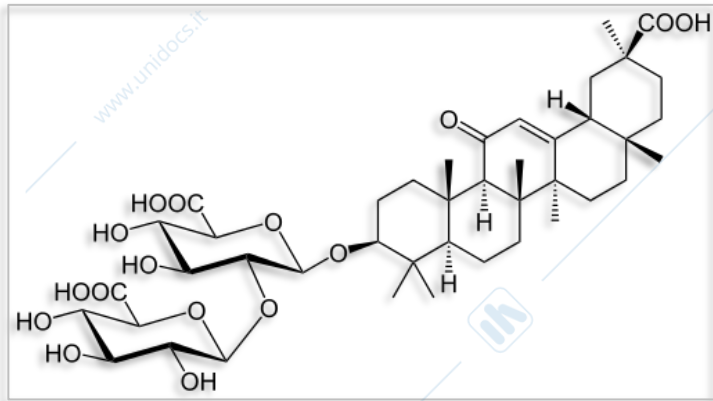
La pianta è completamente glabra e fiorisce nei mesi di giugno-luglio, crescendo bene su terreni argilloso-silicei o argilloso-calcarei freschi e fertili.

Le parti ipogee (4) sono costituite dalle *radici primarie*, *radici secondarie* e *stoloni orizzontali*: le radici secondarie sono solitamente rimosse. Le radici vengono prelevate da piante di 3-4 anni di età, lavate e tagliate in pezzi di 20-50 cm ed il loro destino varia dall'età della pianta e l'area geografica dove saranno destinate: essiccate, decorticate, polverizzate.

L'azione espettorante della liquerizia è dovuta alla presenza di *saponine triterpeniche*: ciononostante non è possibile classificare nettamente la droga tra gli espettoranti ad azione diretta o indiretta.

Questa problematica deriva dal fatto che è una droga dall'odore caratteristico e dall'odore dolce che non dà irritazione gastrica: probabilmente l'effetto espettorante è derivato dall'azione antinfiammatoria della droga.





Tra le saponine principali rientra la *glicirrizina* e il derivato *24-idrossiglicirrizina*: sono derivati glicosidati dove l'aglicone è rappresentato dall'acido glicirrizinico (o glicirretico), vero responsabile dell'azione espettorante. Oltre alle saponine sono presenti *flavonoidi*, specialmente *isoflavonoidi* come la *glabridina*.

La liquerizia ha una *azione espettorante* grazie all'azione delle saponine triterpeniche ed una

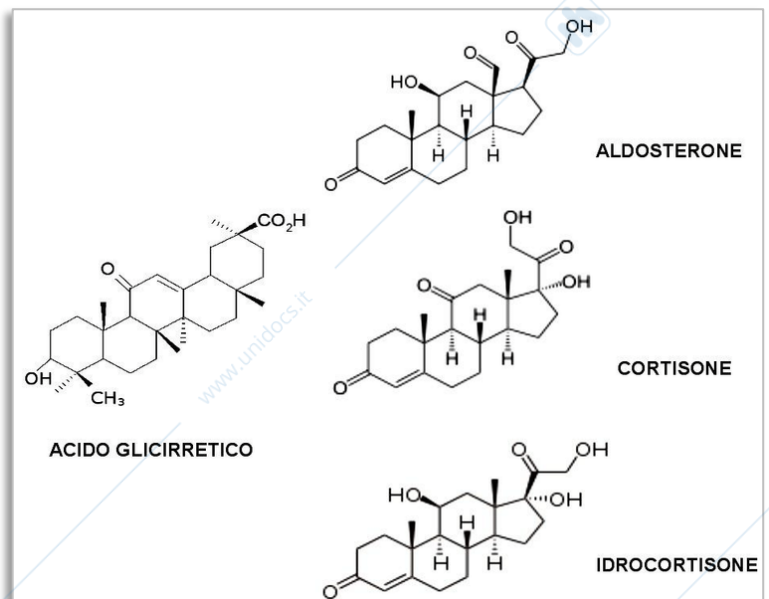
azione antitussiva grazie alle mucillagini, le quali producono azione emolliente e stimolante della secrezione.

La liquerizia è utile anche come *antiulcera* con azione gastroprotettiva dell'*acido glicirrizinico*: esso promuove la produzione di *prostaglandine* e, di conseguenza, la *produzione di muco* a livello gastrico che si dispone sulla mucosa a protezione dell'attacco di HCl; l'acido glicirrizinico svolge anche una *azione spasmolitica* sulla muscolatura liscia.

La liquerizia interferisce anche con il metabolismo dei farmaci steroidei: poiché l'aglicone, rappresentato dall'acido glicirrizinico, ricorda molto il testosterone, esso va ad inibire l'enzima *11-β-idrossisteroide deidrogenasi*. Questo enzima è responsabile della conversione del cortisolo in cortisone; una volta inibito aumentano i livelli plasmatici di cortisolo con conseguente esasperazione degli effetti da lui prodotti come l'*azione antinfiammatoria* e l'*azione mineral-corticoide*: l'azione mineral-corticoide è caratterizzata dalla stimolazione dei recettori per l'aldosterone (*iperaldosteronismo*) che portano ad inibizione del sistema renina-angiotensina, ipopotassiemia e ipertensione.

Un altro effetto espletato dalla liquerizia è l'*azione antiandrogena* che nell'uomo porta a una sensibile riduzione del testosterone ed effetti estrogeno-like, principalmente legati all'isoflavone glabridina; nella donna si manifestano invece casi di dismenorrea che cessano con il cessare dell'assunzione di glabridina tramite il consumo di liquerizia.

Utilizzi comuni della liquerizia sono come *gastroprotettivo* (e.g. carbenoxolone), *eccipiente* e *correttivo* (per il sapore dolce dell'acido glicirrizinico e della 24-idrossi glicirrizina). Occorre valutare la somministrazione in donne in gravidanza, soggetti ipertesi lievi e pazienti in terapia con farmaci metabolizzati dal *citocromo P450* (l'acido glicirrizinico è un induttore di questo enzima, ne conseguirebbe una più rapida metabolizzazione dei farmaci ed un ridotto effetto terapeutico).

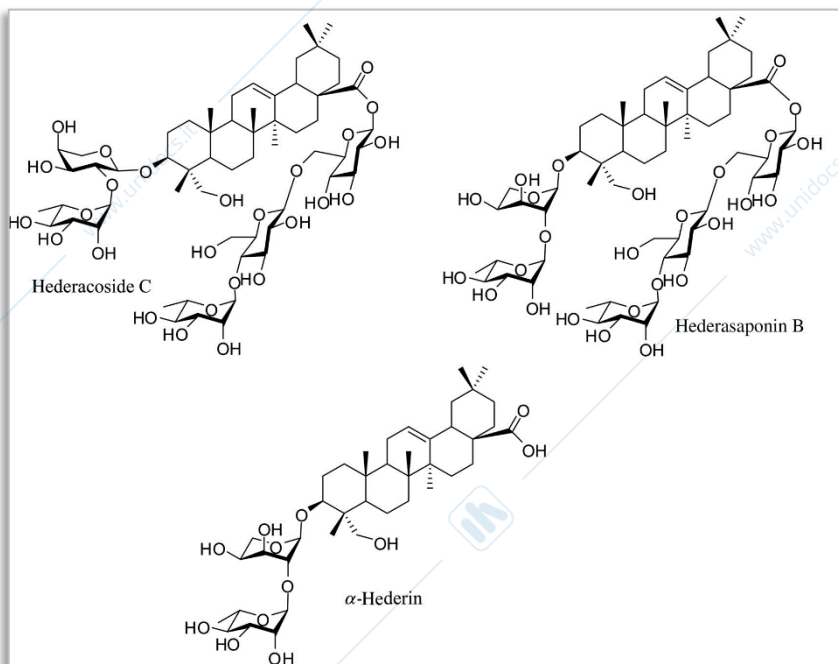
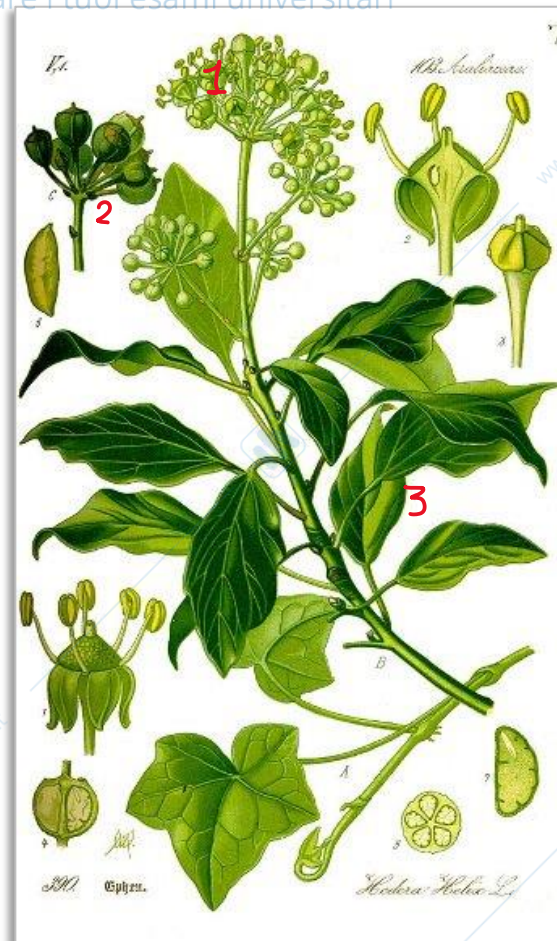


Hedera helix (araliaceae)

È un arbusto rampicante dotato di radici avventizie.

I fiori (1) sono riuniti in ombrella di colore bianco-giallastri mentre i frutti (2) sono delle drupe nere.

Le foglie (3) sono alterne, picciolate e con lembo coriaceo; esse rappresentano la droga della pianta e contengono saponine capace di indurre una azione irritante (anche per la cute) e promuovere un'azione espettorante indiretta.

***Piante medicinali ad azione balsamica***

Le piante medicinali ad azione balsamica riducono la secrezione bronchiale: diminuendo la quantità di espettorato si riduce anche lo stimolo alla tosse. Le piante di questa categoria contengono droghe contenenti essenze terpeniche e fenoliche.

Eucalyptus globulus (myrtaceae)

È un albero sempreverde che può raggiungere notevoli dimensioni fino a 60 m nel suo paese di origine, l'Australia.

È caratterizzato da un tronco su cui esternamente si inserisce una corteccia grigio-brunastra che ha la caratteristica di staccarsi da sola. I rami giovani sono quadrangolari con foglie (1) opposte, sessili, ovali, ad apice ottuso, biancastre e ricoperte di un rivestimento simile alla cera, molli alla



frattura. I *rami adulti* sono tondeggianti, con foglie (2) alterne, picciolate, falciformi, ad apice acuminato, di colore verde-grigiastro e coriacee alla frattura.

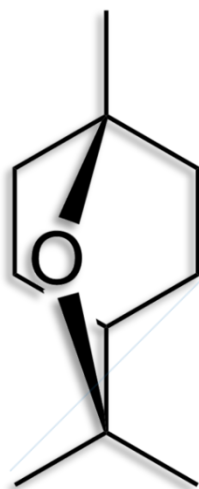
I fiori (3) sono solitari, ascellari o riuniti in gruppi di 2-3 di colore bianco-giallastri: prima di sbocciare hanno un coperchietto che, raggiunta la maturità, si apre e cade.

Il frutto (4) è costituito da una capsula legnosa a forma globulare: sull'estremità si possono osservare delle fenditure che, raggiunta la maturità, come nel caso del fiore, si aprono e rilasciano i semi.

La droga è costituita dalle foglie falciformi e peduncolate dei rami adulti. La raccolta è operata in autunno o in estate e vengono essiccate al sole: per l'estrazione dell'olio essenziale si procede per distillazione in corrente di vapore delle foglie fresche o secche. Osservando trasversalmente le foglie si osservano nel tessuto a palizzata druse di ossalato di calcio e ghiandole contenenti l'essenza. L'essenza non viene prodotta dai peli ghiandolari ma da specifiche cellule contenute nel tessuto: è termolabile e l'essiccazione non deve raggiungere temperature superiori a 40 °C.

L'essenza prodotta è ricca di *eucaliptolo*, un monoterpene noto anche come *1.8-cineolo*: per le preparazioni farmaceutiche serve una concentrazione del 70% circa, concentrazioni inferiori sono utilizzate nell'industria liquoristica e profumiera.

L'eucalipto trova impiego, oltre come agente balsamico, anche come antielmintico e come sostanza per fare i massaggi.



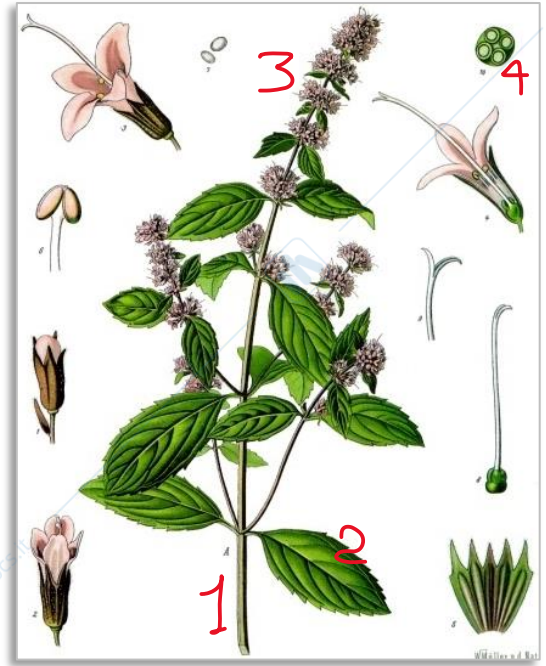
Eucaliptolo

Mentha x piperita (labiateae)

La x posta nel nome indica una specie vegetale ibrida, in questo caso la *Mentha x piperita* risulta una pianta generata dall'ibridazione delle specie *Mentha aquatica* e *Mentha viridis*.

È una pianta erbacea perenne che cresce come un cespuglio, presenta un fusto (1) quadrangolare di colore scuro con foglie (2) di forma lanceolata, a margine dentato, opposte, oblunghe, dentate e con nervature pennate.

I fiori (3) sono piccoli e con corolla imbutiforme a 4 lobi (di cui uno più grande) e tutti riuniti in spicasteri terminali (particolare infiorescenza simile a una spiga, propria delle Labiate), emananti un forte odore. Il frutto (4) è costituito da un *tetrachenio* (Frutto secco indeiscente, schizocarpo chiamato anche microbasario, che a maturità si separa in quattro porzioni monocarpellari monosperme tipo achenio).



La droga è costituita dalle foglie essiccate e dalle sommità fiorite che vengono raccolte tra giugno e agosto durante il periodo della fioritura, sfruttando le ore meno calde della giornata.

L'analisi microscopica evidenzia la presenza di peli protettori e ghiandolari secernenti l'essenza, sia sulla pagina superiore che sulla pagina inferiore della foglia.

I principi attivi contenuti sono principalmente *mentone* e *mentolo* oltre a *mentofurano*, *sesquiterpene*, *tannini* e *flavonoidi*.

Espleta un'azione balsamica ma è poco diffusa per l'utilizzo come monocomponente. Molto presente in tisane, estratti idroalcolici e oli essenziali.

Svolge attività terapeutica in diversi utilizzi:

- *Decongestionante nasale*: il mentolo riesce a stimolare i recettori del freddo fornendo sollievo in caso di raffreddamento;
- *Antipruriginoso*;
- *Antibatterico*;
- *Spasmolitico*: molto comuni le capsule gastroresistenti in caso di colite;
- *Antifermentativo, coleretico, colagogo*;
- *Uso alimentare e cosmetico*.

Può dare laringospasmo come effetto collaterale ed è sconsigliata la somministrazione a bambini di età inferiore ai 2 anni.

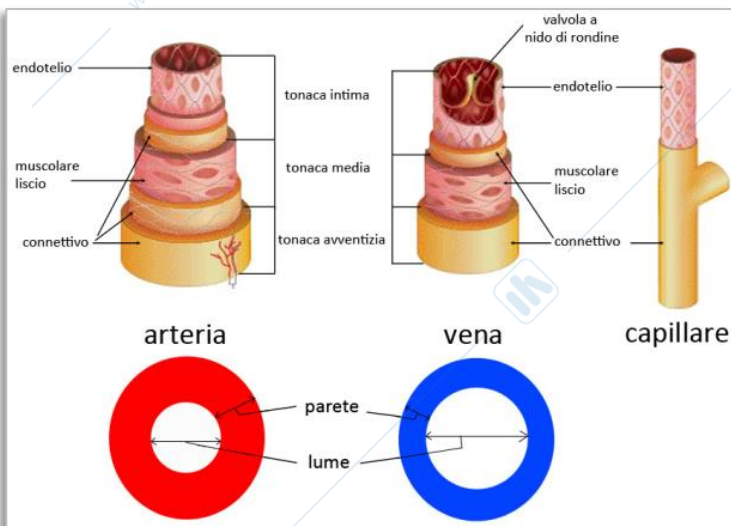
PIANTE MEDICINALI A TROFISMO VASCOLARE

Queste piante medicinali sono spesso impiegate nel trattamento di patologie a carattere venoso e, come nel caso del *Ginkgo biloba*, nella prevenzione delle patologie aterosclerotiche.

Principalmente sono utilizzate tre classi di piante, distinte per i principi attivi contenuti nei preparati:

- *Piante a polifenoli*: suddivise ulteriormente in *piante a flavonoidi* e in *piante ad antocianosidi*. Tra le piante a flavonoidi ci sono il *genere citrus*, mentre tra le piante ad antocianosidi si trovano il *mirtillo nero*, *ribes* e *vite*;
- *Piante a saponine*: tra le piante contenenti saponine come principi attivi si trovano l'*ippocastano*, la *centella asiatica*, il *rusco*;
- *Piante a tannini*: *amamelide*.

Arterie, vene e capillari



Arterie, vene e capillari sono strutturalmente molto diversi.

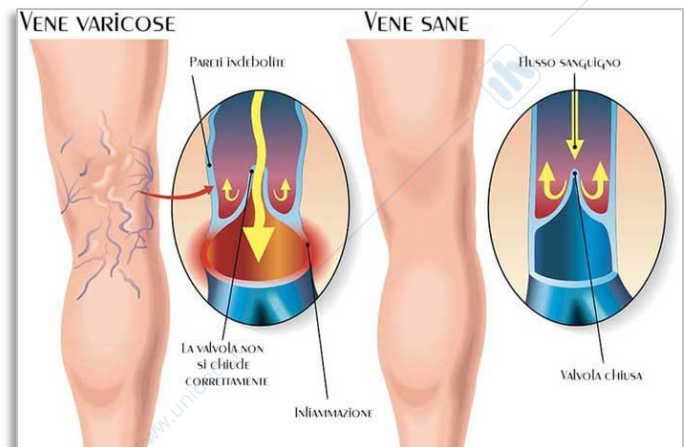
Grandi arterie e grandi vene presentano entrambe una *tonaca intima* comune ed una *tonaca esterna* di spessore più o meno variabile mentre la porzione intermedia differisce sensibilmente tra una tipologia di vaso e l'altro.

La *tonaca media* delle arterie è sensibilmente più sviluppata e muscolarizzata: ciò avviene per contenere e permettere il passaggio del sangue dal cuore alla periferia che avviene ad una pressione molto alta.

Le vene presentano una tonaca media meno sviluppata ma, in compenso, sono provviste sulla tonaca esterna di *maglie di proteoglicani*: svolgono la funzione di contenere e promuovere il passaggio del sangue, soprattutto negli arti inferiori dove il passaggio venoso avviene contro gravità. Le vene sono anche provviste di valvole unidirezionali che impediscono al sangue di "ricadere" indietro.

L'*insufficienza venosa* è una patologia che colpisce uomini e donne, è caratterizzata dalla ridotta capacità del sangue venoso di tornare al cuore provocando un ristagno di sangue. I vasi che sono maggiormente interessati da questo problema sono le grandi vene e, in minor misura, i capillari e le vene piccole.

I vasi affetti da insufficienza venosa presentano un ristagno di sangue che progressivamente li porta ad ingrossarsi e dilatarsi fino a raggiungere un



andamento tortuoso: la conformazione di questi vasi è definita *vena varicosa* o *varice*. Una varice è caratterizzata da una perdita del *tono venoso* associata ad un *alterato trofismo del tessuto connettivo*: le maglie di proteoglicani si allargano e vengono attaccati da enzimi lisosomiali. L'attacco enzimatico danneggia la struttura vascolare portando a *edemi* dovuti all'alterata permeabilità vascolare.

L'insufficienza venosa porta a lungo andare diverse problematiche dovute all'accumulo di globuli rossi a livello capillare: la *stasi capillare* determina l'*aggregazione dei globuli rossi* a livello capillare. L'aggregazione dei globuli rossi provoca non solo problemi relativi al flusso ematico ma anche problematiche inerenti alla coagulazione. Dato che l'endotelio non è solo responsabile di una mera funzione meccanica e di protezione, ma anche di secernere sostanze fondamentali come *prostaciline* e *monossido di azoto* che sono anticoagulanti: il ristagno del sangue a lungo andare provoca alterazioni della struttura del vaso con innesco dei processi di coagulazione e formazione di trombi.

Se non curate tempestivamente, le vene insufficienti possono evolvere in *tromboflebiti* e, successivamente, in *trombosi venosa profonda (T.V.P.)*: la T.V.P. è un quadro clinico disfunzionale estremamente grave che coinvolge numerose tipologie di vasi e che può portare a ulcerazioni a livello cutaneo.

I sintomi dell'insufficienza venosa sono molteplici:

- Gambe pesanti e doloranti, in particolar modo dopo aver passato molto tempo in piedi;
- Vene affioranti che mostrano rilievi ben visibili;
- Gonfiore dei piedi;
- Formicolii, dolore, prurito, crampi e sensi improvvisi di calore.

Il trattamento può essere di tipo *chirurgico (asportazione chirurgica o sclerosi venosa)*, *meccanico* (uso di *calze contenitive*) o *farmacologico* (soprattutto *vasoprotettori* e *antinfiammatori*).

Piante a flavonoidi

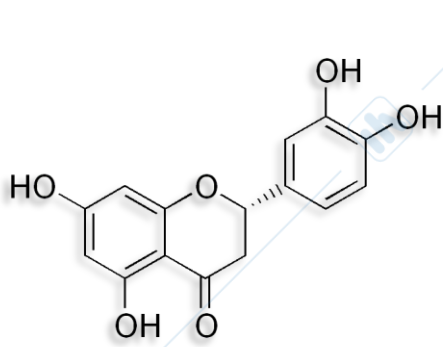
Piante del genere Citrus (rutaceae)

In questa categoria di piante rientrano il *limone*, il *pompelmo*, l'*arancio* ed il *bergamotto*: tutte queste piante contengono come principi attivi i *citroflavonoidi*.

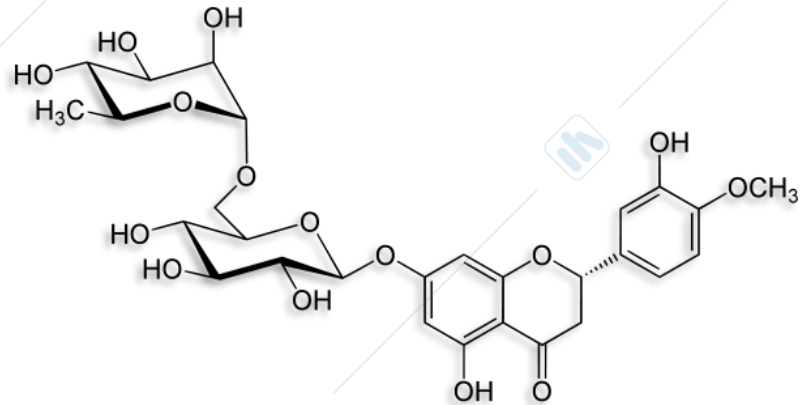
L'attività vasoprotettiva dei citroflavonoidi è nota da circa due secoli e, dato che non era noto il meccanismo d'azione, venne definita come *azione P-simile* in relazione alla diminuzione della permeabilità vascolare.



Successivamente si passò dall'ipotizzare una azione P-simile all'intervento della *ciclina* come costituente fondamentale delle piante del genere *Citrus*: è stato dimostrato poi che la ciclina non è un unico costituente ma una miscela di *eriodictiolo* ed *esperidina*.



Eriodictiolo



Esperidina

I preparati farmaceutici legati all'azione di questi due flavonoidi sono caratterizzati dall'associazione sinergica delle loro attività: essi infatti regolano la permeabilità vascolare attraverso l'azione antiossidante e per inibizione dell'enzima *ialuronidasi*, deputato alla degradazione delle maglie di proteoglicani.

Piante ad antocianosidi

Vaccinium myrtillus (ericaceae)

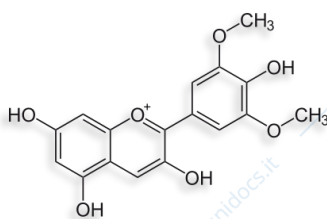
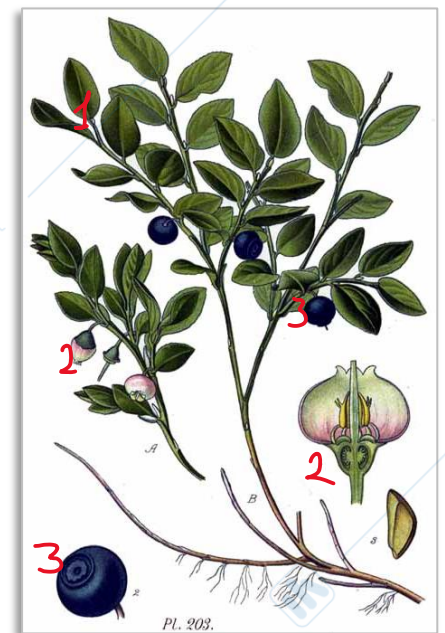
È una pianta spontanea che cresce in altura, sugli appennini e sulle alpi, ad una altitudine superiore ai 1000 m.

È un piccolo arbusto con foglie (1) piccole e coriacee, a margine seghettato, di colore verde che virano al rosso in autunno. I fiori (2) sono solitari ascellari e di colore rossastro.

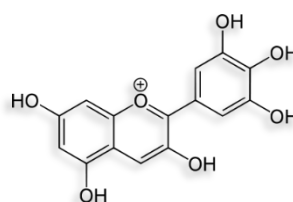
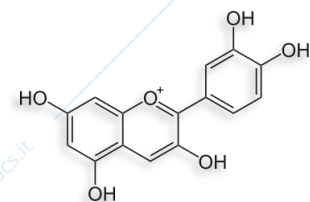
La droga è costituita dal frutto (3) fresco: una bacca globosa, commestibile, carnosa e di colore violetto.

La bacca deve essere di 1 cm di diametro, di colore violaceo e presentare i residui del calice in forma di disco dai margini in rilievo. Il sapore è dolce, acidulo e leggermente astringente a causa della presenza dei *tannini catechici*.

Sebbene le foglie non siano riportate in Farmacopea, esse sono ricche in antocianosidi come *malvidina*, *delfinidina* e *cianidina*: sono sostanze molto colorate con toni dal viola al blu.



Malvidina

Delfinidina
58

Cianidina

L'attività a livello vascolare è assimilabile a quella dei citroflavonoidi: partendo dalla supposta attività P-simile, è stata dimostrata l'azione antinfiammatoria e antiossidante capace di migliorare il tono della muscolatura liscia vascolare.

L'utilizzo del mirtillo nero è tradizionalmente indicato anche come trattamento per migliorare la vista: numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di questa pianta nel trattamento delle *retinopatie diabetiche*. A livello oftalmologico il mirtillo riesce a migliorare la vascolarizzazione della retina e, di fatto, migliorare la vista che, nei pazienti diabetici, risulta danneggiata dalla ridotta vascolarizzazione oculare.

Il fitocomplesso (frutto intero o semi secchi) è utilizzato come antidiarroico per la presenza dei tannini con capacità assorbente e scarso assorbimento sistemico.

Vaccinium vitis-idaea (ericaceae)

In Italia il mirtillo rosso risulta molto più comune del corrispettivo mirtillo nero: si distingue da esso per la differente colorazione della bacca.

Ha una scarsa capacità vasotonica e le bacche vengono principalmente utilizzate per la preparazione di marmellate astringenti (grazie alla presenza di tannini) e nella formulazione di integratori per il trattamento delle affezioni delle vie urinarie.

A differenza del mirtillo nero, le foglie del mirtillo rosso contengono *idrochinone* e sono tossiche.



La Centella asiatica è utilizzata come crema topica per le gambe e in preparati ad azione anticellulite e cicatrizzante: promuove il collagene di tipo 1 coinvolto nella cicatrizzazione e il collagene di tipo 3, coinvolto sia nei processi di cicatrizzazione e di invecchiamento.

Gli effetti avversi più comuni sono le dermatiti da contatto, riconducibili all'azione irritante delle saponine.

Piante a tannini

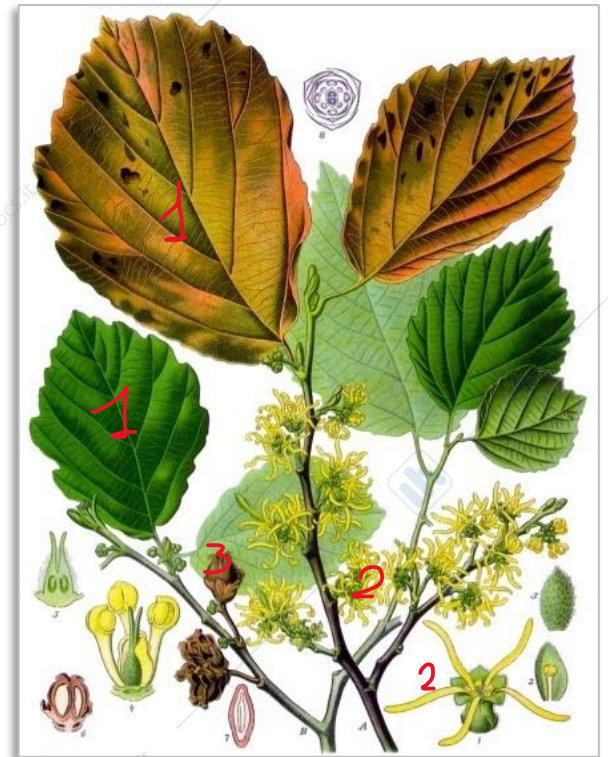
Hamamelis virginiana (amamelidaceae)

È un albero di piccole dimensioni che cresce in America e supera difficilmente i 2 m di altezza.

Presenta foglie (1) a margine dentato sinuoso, con forma obovata, apice acuto e asimmetriche alla base: nel punto dove la foglia va a combaciare con il picciolo, le due metà non si uniscono ma sono sfalsate (segno di riconoscimento macroscopico). Le nervature sono in rilievo e si apprezzano peli sulla pagina inferiore.

I fiori (2) sono riuniti in infiorescenze gialle ascellari mentre il frutto (3) è una capsula accompagnata da un calice persistente.

La droga è rappresentata dalle foglie che, anche se non riportate in Farmacopea, assieme ai frammenti di corteccia sono utili per ottenere i principi attivi. La foglia essiccata assume una colorazione verde-grigiastra che può tendere al rosso se esposta alla luce o essiccata male: in questi casi la foglia è inutilizzabile. Sulla lamina inferiore sono presenti cellule contenenti cristalli di ossalato di calcio, tannini e poli stellati; la corteccia presenta cristalli prismatici di ossalato di calcio.



I principi attivi contenuti nella pianta sono principalmente tannini (presenti in concentrazioni del 7-10%), rappresentati principalmente da *amamelitannino* e *acido gallico* (5); sono oltremodo presenti anche mucillagini e flavonoidi.

L'amamelide presenta una scarsa biodisponibilità orale per l'alta presenza di tannini e trova il suo maggiore utilizzo in preparati topici come creme cutanee utili alla cicatrizzazione o per il trattamento di couperose. L'uso interno di questi composti è reperibile in funzione di antiemorroidale o come vasocostrittore nasale.

PIANTE MEDICINALI AD AZIONE DIMAGRANTE

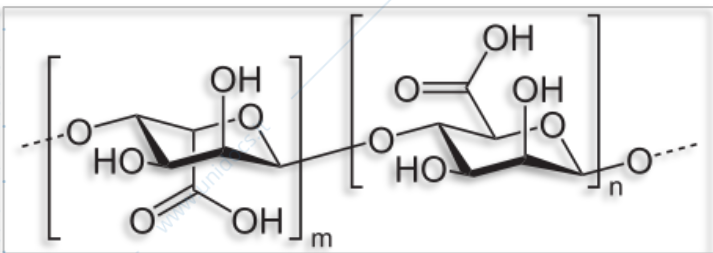
Fucus vesiculosus (fucaceae)

Il nome comune di questa pianta è *quercia marina*: è un'alga che cresce nei mari freddi dell'emisfero boreale.

È caratterizzata da un *tallo* dove si evidenziano il *rizoide* (1), il disco basale che serve per aderire al fondale e la *fronda* (2). Quest'ultima corrisponde alle parti aeree e vi si innestano dei *nastri* (3) con una nervatura centrale e cosparsi di *acrocisti* (4), sacche vescicolari piene di gas che ne favoriscono il galleggiamento. All'apice dei nastri si trovano i *conzettacoli* (5), sia maschili che femminili, dato che la pianta è dioica. Le fronde possono essere lunghe da 20 cm a 1 m

La droga è rappresentata dal tallo, cioè tutta la parte aerea della pianta: una volta essiccata assume una colorazione nerastra e una consistenza cartilaginea, un sapore salato e mucillaginoso ed un odore di salmastro.

Il Fucus contiene *polisaccaridi*, in particolar modo *acido alginico*, oltre che *fucoidani* e *ascofillani*. L'acido alginico è particolarmente utilizzato in ambito alimentare come addensante e in ambito farmaceutico per il trattamento delle ulcere e delle gastriti: l'acido alginico è insolubile in acqua e i suoi Sali di Na e Mg, pur sempre insolubili in acqua, formano una soluzione densa e viscosa detta *pseudoplastica*. Le soluzioni dei sali di acido alginico, stabili a pH compresi tra 4 e 10, aderendo alle pareti gastriche formano un film protettivo dall'acidità gastrica.



Il Fucus contiene, oltre all'acido alginico e altri polisaccaridi, anche *mannitolo*, *tannini*, *vitamina C*, *provitamina A* e sostanze minerali come *iodio*, *arsenico* e *bromo*, sia in forma inorganica che legati a proteine.

L'utilizzo di iodio stimola la funzione tiroidea e la secrezione di T_3 e T_4 , ormoni che controllano il

metabolismo basale. La stimolazione del metabolismo basale favorisce la captazione del colesterolo ed il suo utilizzo a livello cellulare con *effetto lipolitico*; l'utilizzo di iodio stimola anche il metabolismo dei carboidrati favorendo l'utilizzo di glucosio e altri carboidrati. Il Fucus assume così il carattere di dimagrante ed è spesso rinvenuto in questo tipo di preparati; il Fucus ha anche effetti lassativi derivanti dall'azione formante massa delle mucillagini.

Risulta tossico in caso di ipertiroidismo e ne è sconsigliato l'uso come alimento per l'alto tenore di potassio e il rischio di *iperpotassiemia*. Ne è sconsigliato l'uso in caso di acne per la presenza di polisaccaridi solforati.

PIANTE MEDICINALI AD AZIONE SEDATIVO-IPNOTICA

Matricaria recruta (asteraceae)

È una pianta erbacea annuale caratterizzata da un fusto eretto che può raggiungere i 30-50 cm di altezza; è molto diffusa in Europa e predilige i luoghi erbosi in pianura e collina.

Presenta un caule (1) eretto e ramificato; le foglie (2) sono brevemente picciolate, bi- o tri-pennatosette e ogni singola fogliolina è molto stretta, si parla infatti di *lacinia* (lobo stretto, allungato, con estremità generalmente acuta).

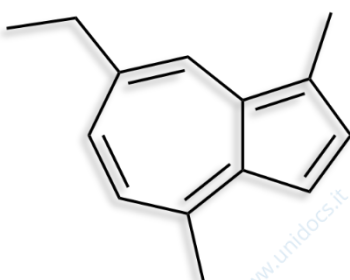
Le infiorescenze (3) sono organizzate in capolini di 10-15 cm di diametro caratterizzati da fiori ermafroditi tubolosi e di colore giallo con ricettacolo cavo. I fiori gialli sono circondati da fiori femminili *libulati* bianchi. Il frutto (4) è un achenio di 1 mm contenente il seme.

La droga è costituita dalle sommità fiorite riconoscibili dal caratteristico aroma ed eventualmente accompagnate dalle brattee: il tempo di raccolta è il periodo di fioritura, compreso tra maggio e luglio.

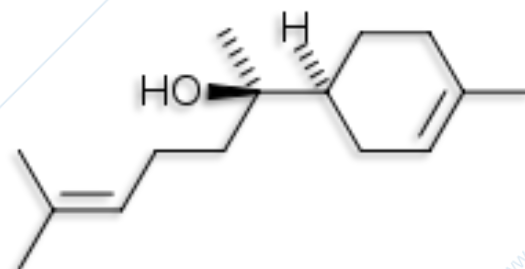
I principi attivi sono costituiti da un *olio essenziale* (0,25%-1% in peso della droga) ricco di *derivati azulenici* tra cui il *camazulene* e il *bisabololo*. All'interno dell'olio essenziale sono contenuti anche flavonoidi come *apigenina* e *crisina*, *mucillagini* e derivati cumarinici come l'*umbelliferone*.

I flavonoidi sono utilizzati come spasmolitici e miorilassanti soprattutto in forma di tisane, possiedono inoltre efficacia antibatterica. Il bisabololo e il camazulene sono sfruttati per la loro attività antinfiammatoria (inibiscono la biosintesi di prostaglandine). Le mucillagini sono utilizzate nella preparazione di creme emollienti e protettive. Nella cultura italiana e spagnola la camomilla è utilizzata in tisane utili a favorire il sonno, tuttavia non ci sono riscontri scientifici chiari in merito: l'azione sedativa è stata confermata nel ratto, mentre non ci sono segni di effettiva azione ipnotica.

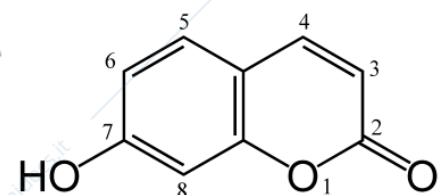
L'utilizzo della camomilla è sconsigliato in caso di contemporanea assunzione di warfarin poiché i derivati cumarinici della pianta interagiscono con l'effetto farmacologico del farmaco interferendo col processo di coagulazione. La camomilla può portare a reazioni allergiche come orticaria, edema e difficoltà respiratorie, tipiche delle piante della famiglia delle asteraceae.



Camazulene



Bisabololo
64



Umbelliferone

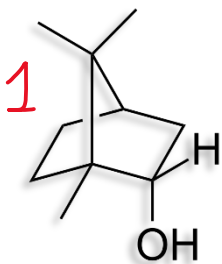
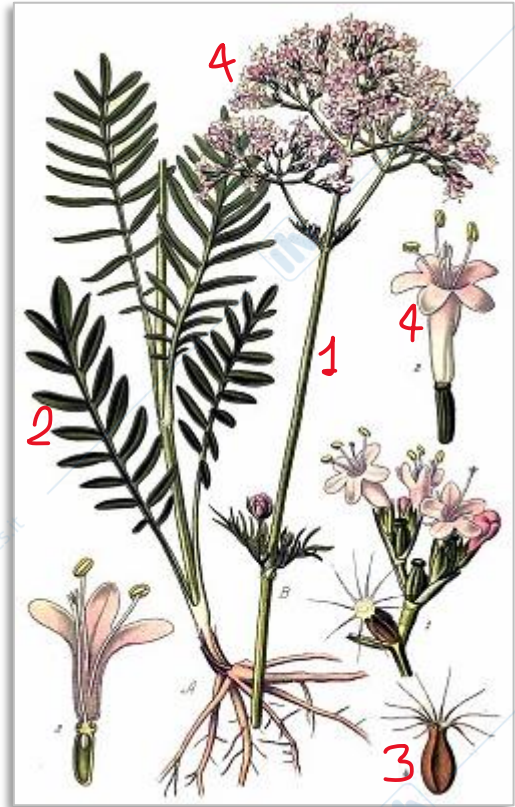
Valeriana officinalis (valerianaceae)

Pianta erbacea perenne che cresce bene in luoghi ombrosi e umidi, indipendentemente dall'altitudine.

Ha un caule (1) eretto, cavo, ramificato e su cui si inseriscono foglie (2) lanceolate imparipennate a margine dentato. Il frutto (3) è un achenio con pappo piumato ad unico seme. Il fiore (4) è a corimbo terminale, di colore bianco-rosa tenue.

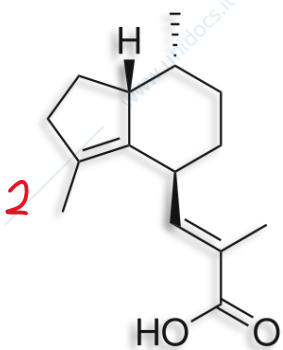
La droga è costituita dalle radici costituite da una porzione tozza e dritta dalla quale si dipartono le radici fascicolate. Le parti ipogee (*radici, rizoma, stoloni*) vengono prelevate da piante di 2-3 anni e presentano un odore caratteristico, non sgradevole: le radici devono essere rapidamente essiccate e allora assumeranno un odore disgustoso.

L'essiccamento non deve superare i 40 °C per non danneggiare gli oli essenziali che contengono monoterpeni come il *borneolo* (1) e sesquiterpeni come l'*acido valerenico* (2) ed esteri dell'*acido isovalerenico*.



Oltre all'olio essenziale sono presenti *glicosidi iridoidi* (detta *miscela di valepotriati*), rappresentata da *valtrato* e *isovaltrato*; a questi si aggiungono alcaloidi come la *valerina*, *catinina* e *GABA* (neurotrasmettitore endogeno).

A differenza della camomilla, esistono numerosi studi che dimostrano l'efficacia della valeriana: l'attività è dovuta ad un complesso meccanismo sulla trasmissione GABAergica.



Si ritiene che il fitocomplesso della valeriana sia in grado di:

1. Stimolare i recettori GABAergici in modo diretto comportandosi come agonista recettoriale;
2. Promuovere il rilascio di neurotrasmettitore per stimolazione della sua sintesi a livello di Glu;
3. Inibire la degradazione del GABA attraverso il blocco dell'enzima deputato alla degradazione e l'inibizione della ricaptazione del GABA nel terminale presinaptico.

La valeriana trova il suo utilizzo come ansiolitico e antidepressivo con uno scarso effetto sedativo-miorilassante. A differenza delle benzodiazepine, la valeriana riesce a indurre il sonno ma non ne modifica il ritmo naturale del sonno.

Sono utilizzate capsule gastroresistenti per rilasciare il fitocomplesso a livello intestinale per ridurre la sensazione sgradevole: le tisane sono scarsamente utilizzate per il pessimo odore.