

PROBLEMATICHE FARMACOLOGICHE E FARMACOGNOSTICHE NELLA PREVENZIONE CON INTEGRATORI VEGETALI

Gabriela Mazzanti

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia “Vittorio Erspamer”
Sapienza - Università di Roma

In un contesto di continua attenzione per la salute e il benessere e in un periodo di crescente attrazione per tutto ciò che è naturale, l'uso di preparati a base di piante medicinali è sempre più diffuso. Tali preparati sono chiamati integratori in quanto vengono immessi in commercio come “integratori alimentari con ingredienti erboristici” ma di fatto non possono essere considerati veri e propri integratori poiché non fanno parte della normale dieta e non risulta un loro fabbisogno da parte dell'organismo.

L'“ingrediente erboristico” è definito come:

- una *sostanza vegetale* ovvero il vegetale *in toto* o parti di piante, alghe, funghi e licheni (interi, a pezzi o tagliati) in forma non trattata, generalmente essiccati

- un *preparato vegetale* ovvero un preparato ottenuto sottoponendo le sostanze vegetali a vari trattamenti (estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione, fermentazione, triturazione e polverizzazione).

Da quanto detto si evince la difficoltà nel definire la composizione di un integratore vegetale. Trattandosi di un vegetale *in toto* o di una sua parte o di un suo preparato è evidente che non è costituito da una sola molecola ma da una miscela molto complessa ed eterogenea di molecole, alcune delle quali possono avere attività biologica mentre altre sono prive di attività, pur potendo influenzare la farmacocinetica e la farmacodinamica dei componenti attivi. La composizione oltre che complessa è anche variabile, in funzione di diversi fattori come l'età della pianta, l'habitat, il momento della raccolta, ecc.. Nel caso l'integratore vegetale sia costituito da un estratto di una pianta, alla variabilità di composizione della materia prima si aggiunge la variabilità di composizione dovuta al metodo di preparazione, vale a dire il tipo di solvente e il metodo di estrazione utilizzati (1, 2).

Nel momento in cui riconosciamo ad un integratore una funzione biologica è chiaro che essa è correlata alla dose, quindi il problema della variabilità di composizione tra preparati di una stessa pianta diventa di importanza critica ai fini della bioequivalenza degli stessi. E' tuttavia possibile limitare la variabilità di composizione del prodotto finito attuando una standardizzazione, cioè applicando una serie di procedure codificate che riguardano tutte le tappe

che portano dal vegetale di partenza al prodotto finito. Di seguito sono riportati i principali aspetti che riguardano la standardizzazione di un integratore a base di ingredienti erboristici.

Classificazione botanica della pianta. E' necessario classificare correttamente la pianta utilizzata mediante la nomenclatura binomia, evitando di indicarla con il solo nome comune che si può prestare ad ambiguità. Ad esempio esistono diversi preparati commerciali di ginseng noti come ginseng coreano, ginseng americano, ginseng giapponese, ginseng himalaiano, ginseng San qi e ginseng siberiano; ognuno di questi è ottenuto da una specie botanica diversa e ha una composizione chimica diversa, ma secondo la Farmacopea Ufficiale (3) solo il *Panax ginseng* C.A. Meyer è riconosciuto come officinale, pertanto questa specie dovrebbe essere quella da utilizzare.

Provenienza. E' importante precisare la zona di provenienza della pianta in quanto, come già detto, l'habitat influisce sulla sua composizione chimica. Occorre anche definire se si tratta di pianta spontanea o coltivata poiché con la coltivazione si possono introdurre dei miglioramenti (ibridazione, selezione, ecc...) atti ad incrementare il contenuto di uno o più componenti chimici.

Metodo di essiccamento e sterilizzazione. E' necessario poi stabilire il metodo di essiccamento (all'aria, in stufa, ecc..) e di sterilizzazione (uso di fumiganti, raggi gamma, ecc..) della pianta in quanto questi trattamenti, inevitabili ai fini della conservabilità e della riduzione della naturale carica microbica, comportano ognuno, anche se in maniera diversa, una modificazione quali/quantitativa dei componenti chimici.

Metodo di preparazione. Il preparato che meglio riflette la composizione chimica della pianta è la polvere, costituita dal vegetale essiccato e polverizzato, ma generalmente si preferisce utilizzare gli estratti secchi in quanto più concentrati. In questo secondo caso è di importanza critica definire il solvente di estrazione (acqua, alcol etilico, ecc..), il procedimento (macerazione, percolazione, ecc..) ed eventuali operazioni effettuate dopo l'estrazione (concentrazione, arricchimento, ecc..) che generalmente comportano un aumento di alcuni componenti specifici.

Titolazione. La titolazione viene effettuata con svariate metodiche, chimiche e fisiche, e mira alla determinazione quantitativa generalmente di un solo componente chimico. Se nel preparato si individua un componente al quale si può riferire sostanzialmente l'azione biologica del preparato totale, e che quindi si può definire "principio attivo", la titolazione riguarderà questo componente. Qualora invece non sia individuabile un principio attivo, ma l'attività venga attribuita all'insieme dei componenti chimici (il fitocomplesso), e questo si verifica nella stragrande maggioranza dei casi, la titolazione deve essere fatta utilizzando dei marker, vale a dire costituenti chimici caratteristici della droga, ma non necessariamente responsabili

dell'attività biologica (4). Sono marker i glicosidi flavonici e i lattoni terpenici per il ginkgo (*Ginkgo biloba* L.), le procianidine oligomeriche per il biancospino [*Crataegus monogyna* Jacq. e *Crataegus oxyacantha* (L.) Jacq.], i ginsenosidi per il ginseng, gli acidi caffeici per l'echinacea (*Echinacea* spp.), l'acido rosmarinico per la melissa (*Melissa officinalis* L.). Ovviamente l'uso nella titolazione di marker non garantisce del tutto la riproducibilità dell'effetto e quindi la bioequivalenza del prodotto. Il problema è anche complicato dal fatto che spesso in commercio esistono preparati della stessa pianta medicinale titolati sulla base di marker differenti, ad esempio per il biancospino esistono preparati titolati in flavonoidi totali, in epicatechine e flavonoidi, in iperoside e in procianidine oligomeriche.

Profilo fitochimico. Il profilo fitochimico del prodotto fornisce un'idea dell'intero fitocomplesso e non solo dei marker usati per la titolazione. Esso viene generalmente definito mediante tecniche cromatografiche, quali ad esempio l'HPLC (High Performance Liquid Chromatography) o l'HPTLC (High Performance Thin Layer Chromatography) che consentono di tracciare un "finger print" del preparato.

Il problema del diverso effetto biologico in funzione del diverso preparato è ben evidenziato nelle monografie che l'EMA (European Medicines Agency) sta redigendo ai fini dell'applicazione della Direttiva Europea 2004/24/CE (5) sui medicinali vegetali tradizionali. In queste monografie, reperibili su diversi siti (www.emea.europa.eu; www.siphar.org, ecc..), ai vari preparati delle piante medicinali viene riconosciuto un "Traditional use" o un "Well established use". Il "Traditional use" sta a significare che l'indicazione d'uso si basa non tanto su una efficacia clinica dimostrata ma piuttosto sul fatto che il preparato viene impiegato da lungo tempo sulla base della tradizione, mentre il "Well established use" sta a significare che l'indicazione d'uso si basa sulla dimostrazione dell'efficacia clinica. In queste monografie si osserva ad esempio che alla melissa (*Melissa officinalis* L.) o all'eleuterococco (*Eleuterococcus senticosus* Maxim) viene riconosciuto solo un "Traditional use"; all'ippocastano vengono invece riconosciuti entrambi in funzione del tipo di preparato: ai preparati a base di estratto secco standardizzato, contenente il 16-28% di glicosidi triterpenici calcolati come escina, viene riconosciuto un "Well established use", mentre ai preparati non standardizzati e a basso contenuto di glicosidi triterpenici viene riconosciuto solo un "Traditional use".

In conclusione, da una pianta medicinale si possono ottenere prodotti molto diversi per composizione, il cui effetto biologico di conseguenza può variare entro limiti piuttosto ampi, potendo andare da un effetto puramente "placebo" ad un effetto clinico di rilievo. Nell'utilizzo degli integratori vegetali si deve tener conto di questi aspetti, decisivi per l'ottenimento dell'effetto preventivo o semplicemente salutistico, altrimenti si rischia di cadere

nell'empirismo. Parlare ad esempio di "efficacia della valeriana", semplicemente, senza far riferimento al tipo di preparato, è del tutto riduttivo e fuorviante. Il problema può essere arginato utilizzando prodotti standardizzati e titolati che consentono una buona riproducibilità dell'effetto biologico.

Riferimenti bibliografici

1. Capasso F. Farmacognosia. - Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali. Seconda Edizione. Springer-Verlag, Milano 2011.
2. Capasso F., Grandolini G., Izzo A.A. Fitoterapia. – Impiego razionale delle droghe vegetali. Springer-Verlag, Milano, 2006.
3. European Directorate for the Quality of Medicines. European Pharmacopoeia, 7th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2011.
4. Busse W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. *Drug Information J* 2000;34:15-23.
5. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea. Direttiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31.03.2004.