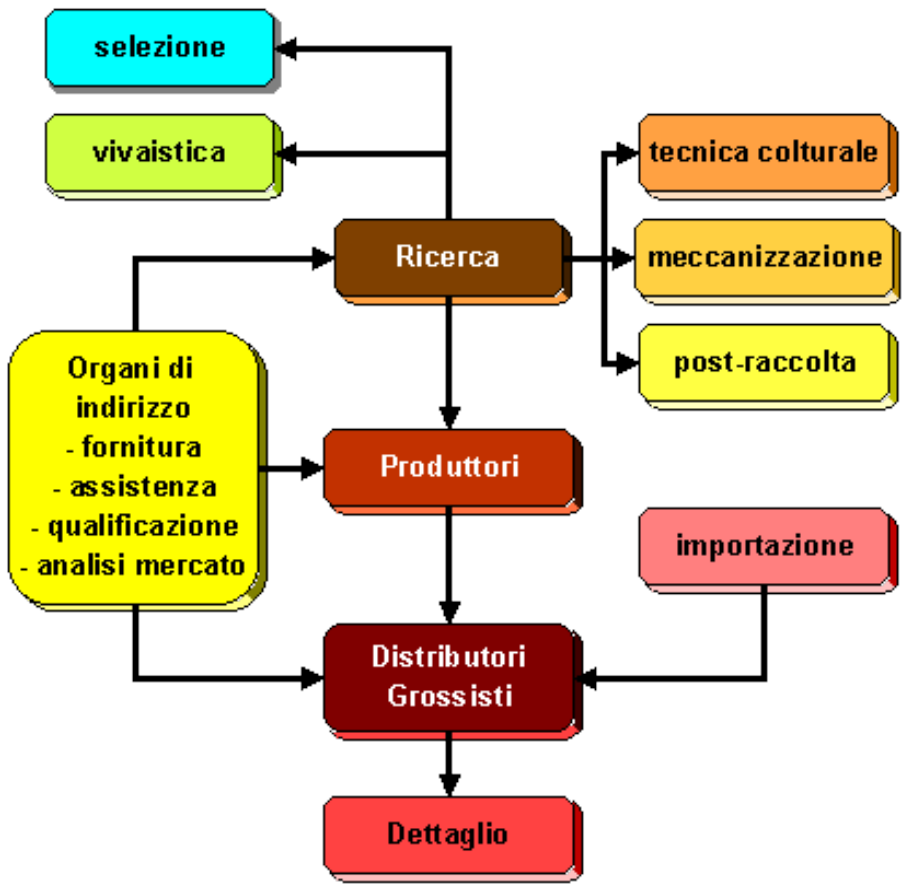
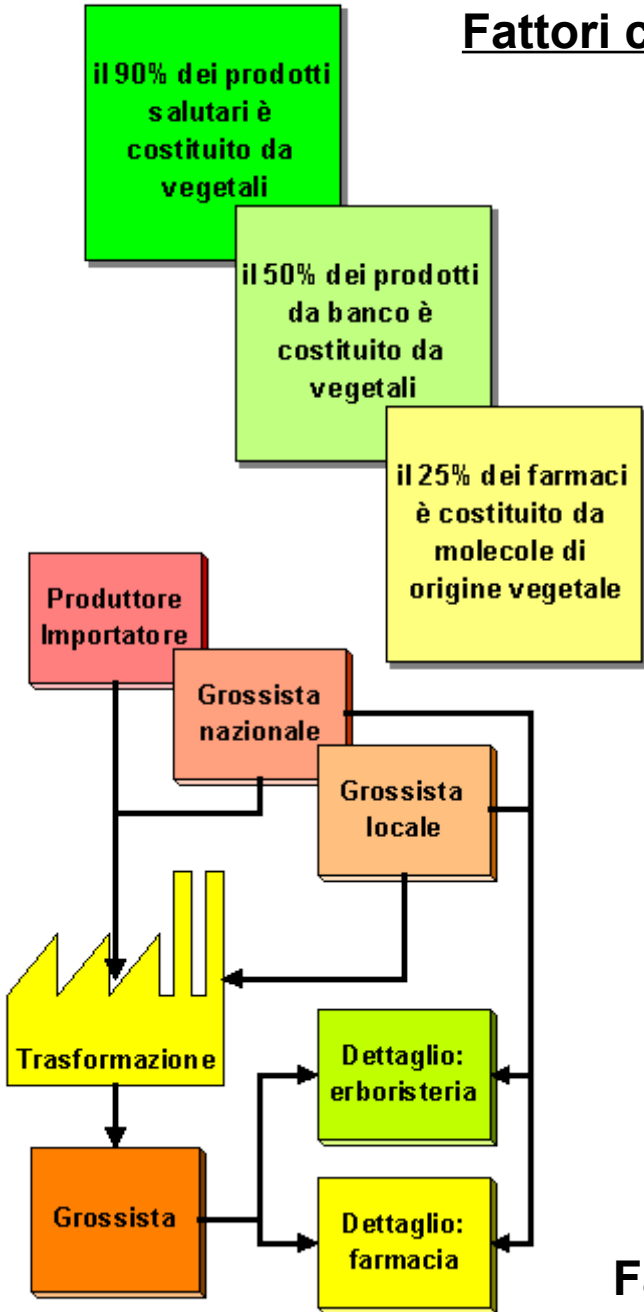


Dalla fonte Naturale alla Droga:

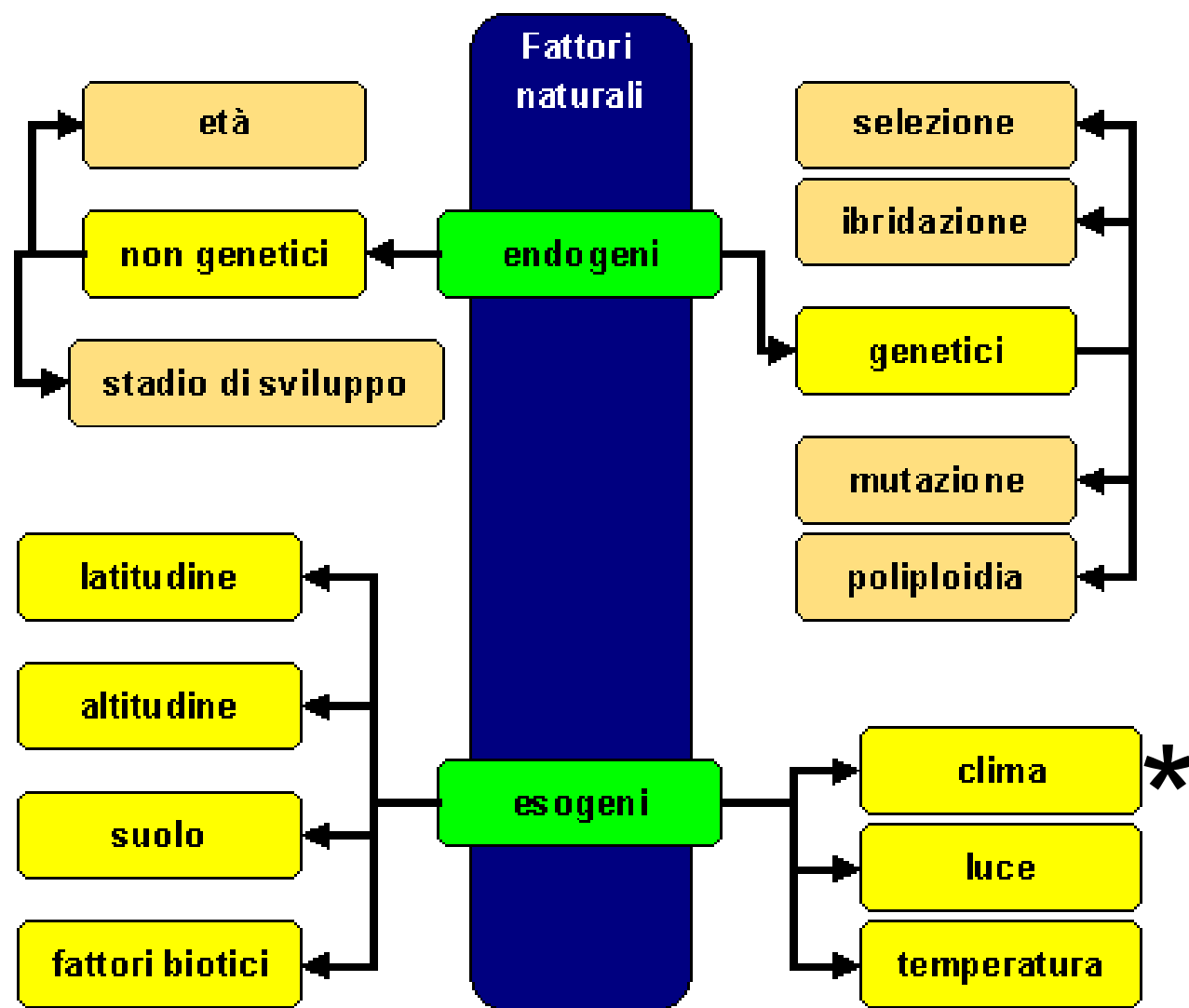
Fattori che incidono sull'industria del farmaco naturale

- Biodisponibilità della fonte
- Fluttuazioni qualitative e quantitative
- Aspetti socio-politici



Fattori che incidono sulla filiera del mercato erboristico

Fattori che influenzano la qualità delle piante medicinali e delle Droghe



Esempi di variabilità nel contenuto di principi attivi (PA)

<u>Droga</u>	<u>Pianta</u>	<u>PA</u>	<u>%</u>
Altea	<i>Althaea officinalis</i>	mucillagini	5-9
Amamelide	<i>Hamamelis virginiana</i>	tannini	1-8
Belladonna	<i>Atropa belladonna</i>	alcaloidi	0,3-1
Carciofo	<i>Cynara scolymus</i>	flavonoidi	0,05-1
China	<i>Cinchona</i> spp.	chinina	9-12
Oppio	<i>Papaver somniferum</i>	morfina	7-20
Senna	<i>Cassia angustifolia</i>	sennosidi	1,5-3,2
Uva ursina	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	chinoni	1-6
Mandorla amara	<i>Prunus amygdalus</i>	amigdalina	0,1-8,5
Menta	<i>Mentha x piperita</i>	olio essenziale	0,4-4
Salice	<i>Salix alba</i>	salicilati	1-10
Liquirizia	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	glicirrizina	1-24

TEMPO BALSAMICO

Collegato all'età e stadio di sviluppo della pianta.

Periodo entro il quale è opportuno effettuare la raccolta della droga: **massimo contenuto di principi attivi.**

Piante annuali: periodo fioritura, subito dopo fioritura completa per fiori e sommità fiorite

Parti ipogee: periodo di riposo vegetativo.

Giornate e ore asciutte

Alcune regole generali di raccolta delle piante medicinali spontanee e coltivate

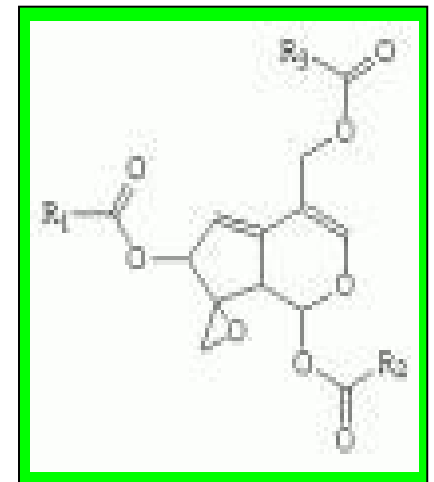
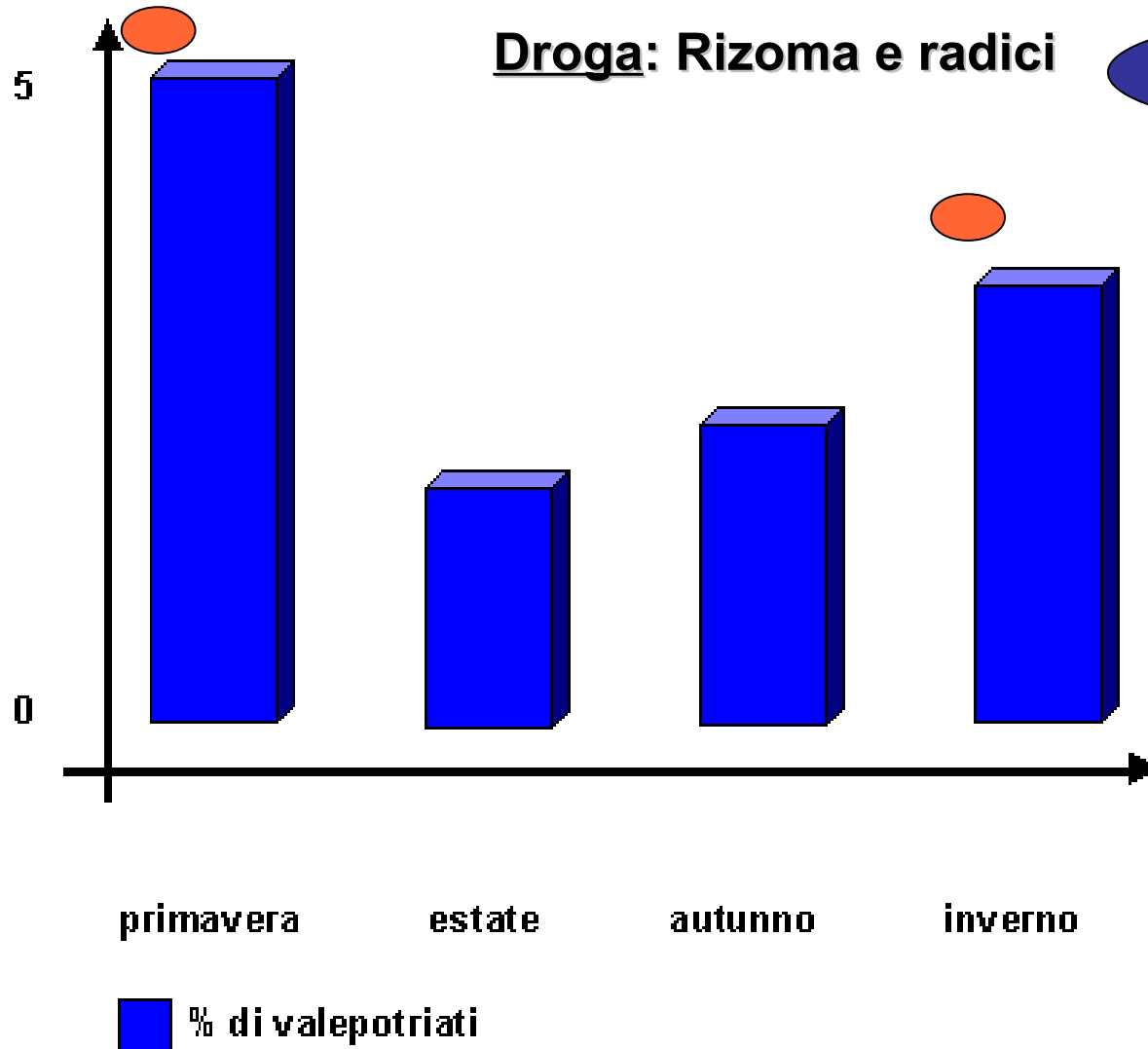
- radici, tuberi, rizomi, bulbi sia in autunno che all'inizio della primavera
- le foglie nel pieno sviluppo, prima della formazione dei boccoli floreali
- i fiori prima della piena fioritura, prima della fecondazione
- sommità fiorite all'inizio della fioritura, oppure prima della formazione dei frutti
- i fusti e le cortecce durante tutto l'inverno
- i frutti carnosì prima della piena maturità, mentre quelli secchi a maturità
- i semi prima della piena maturità, quando la pianta comincia a seccare



Fonte: *Valeriana officinalis*

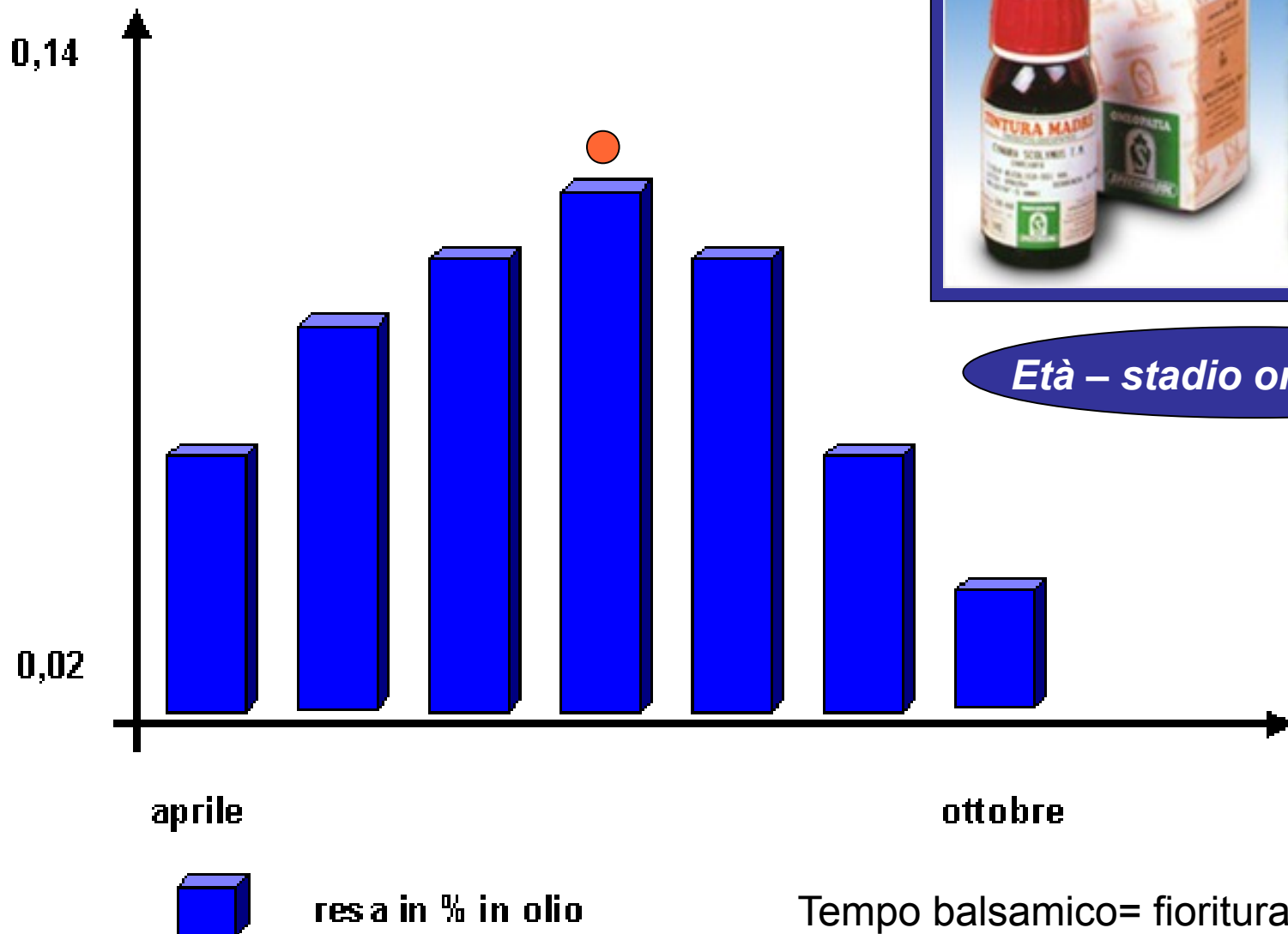
Droga: Rizoma e radici

Età – stadio ontogenetico



Fonte: *Satureja montana* – *S. hortensis*

Droga: parte epigea (foglie, fiori)

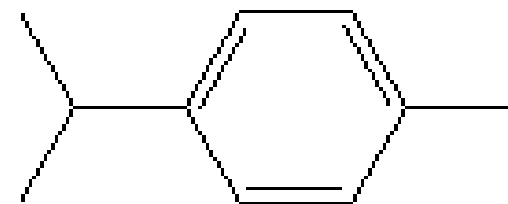
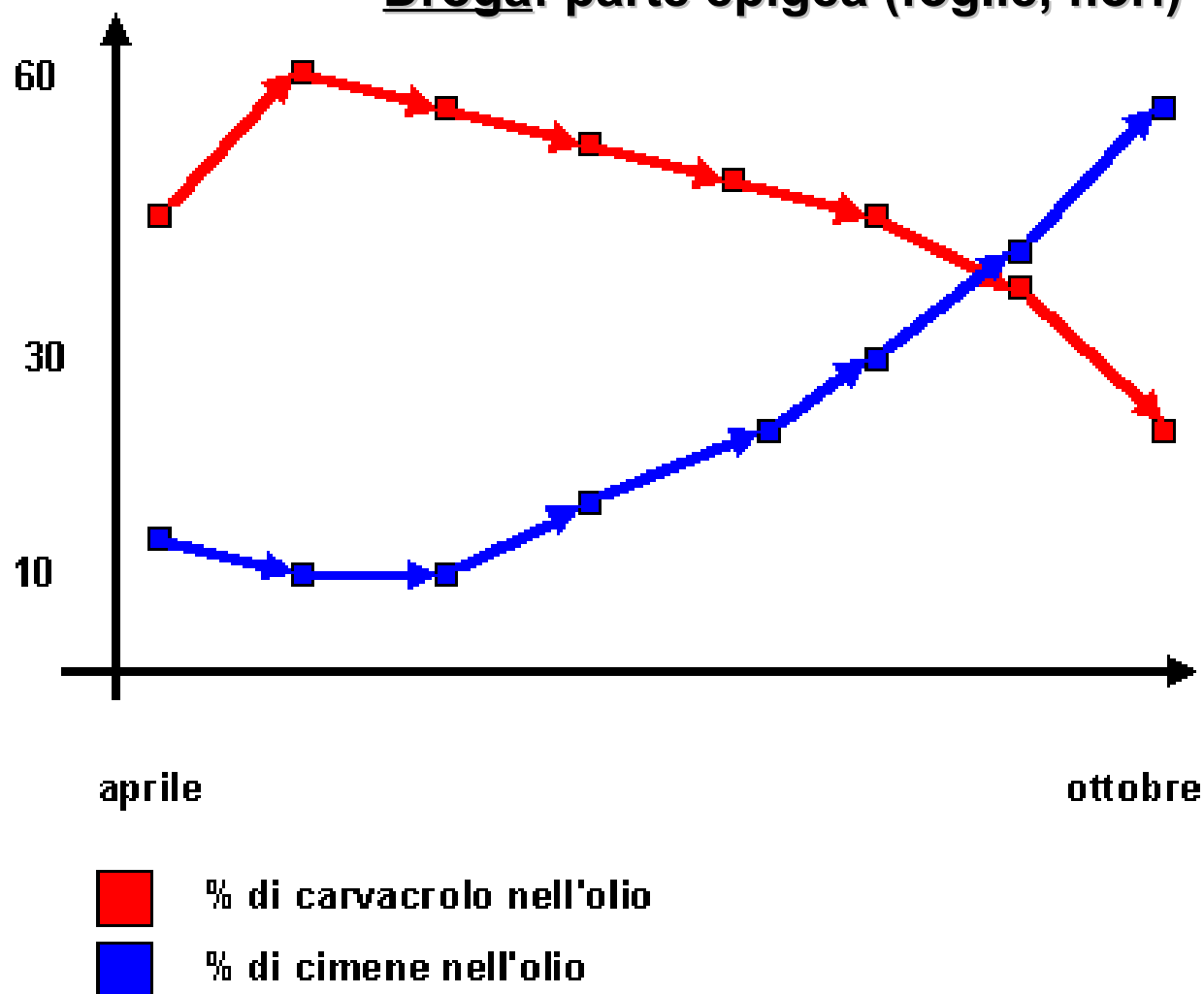


Età – stadio ontogenetico

Età – stadio ontogenetico

Fonte: *Satureja montana* – *S. hortensis*

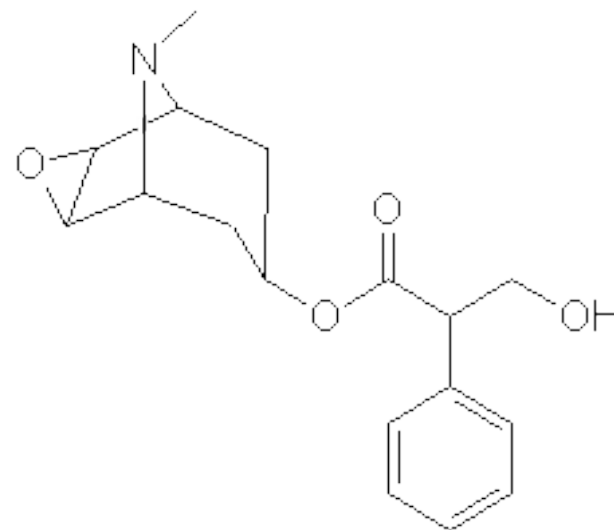
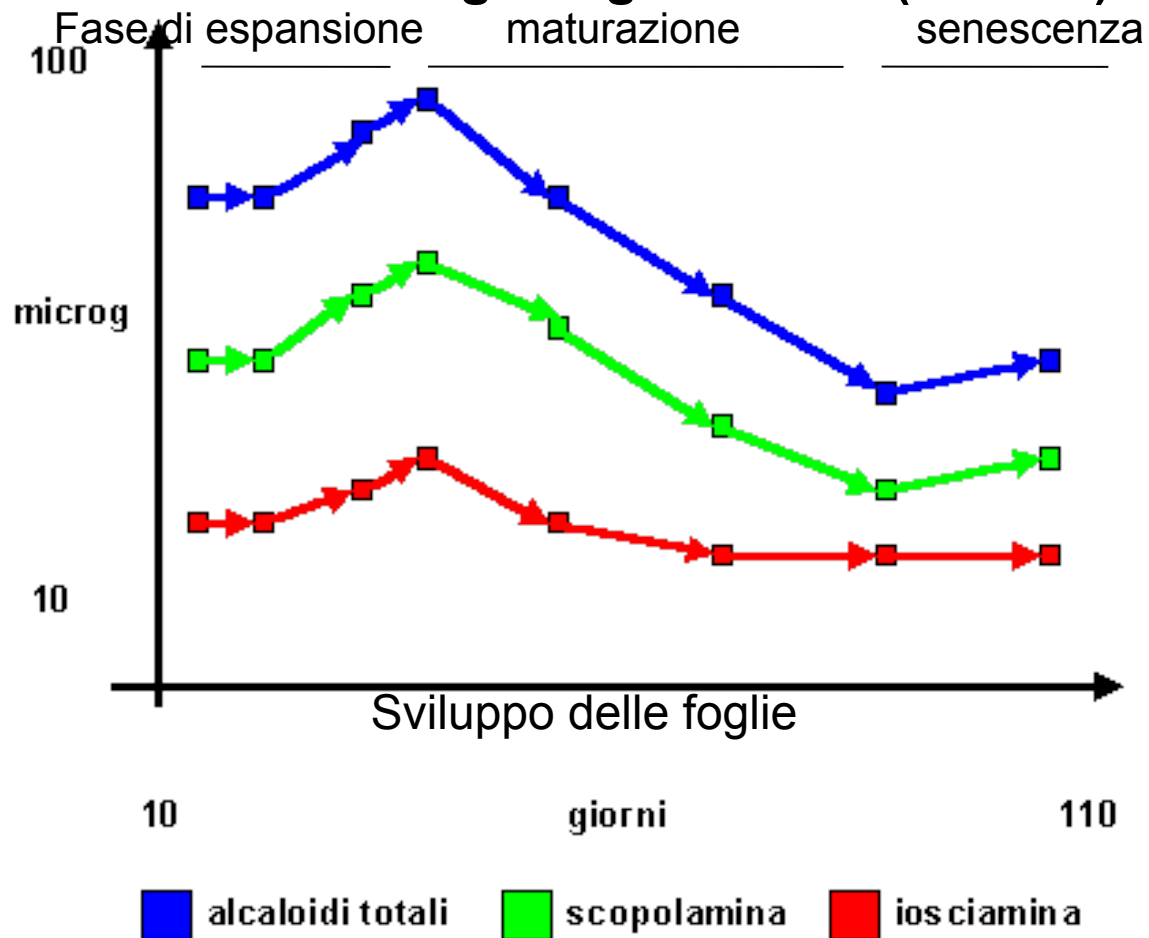
Droga: parte epigea (foglie, fiori)



Età – stadio ontogenetico

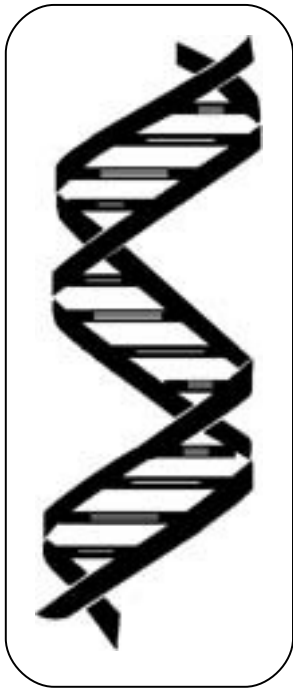
Fonte: *Duboisia myoporoides*

Droga: foglie e frutti (bacche)



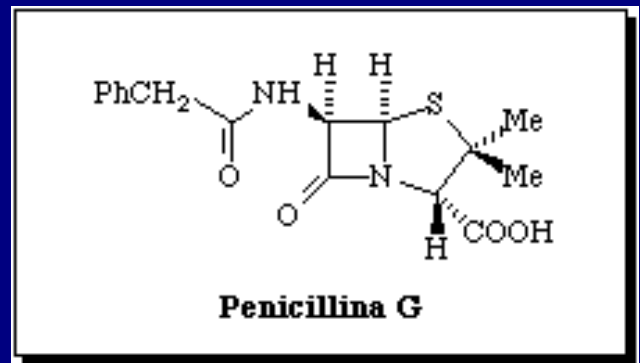
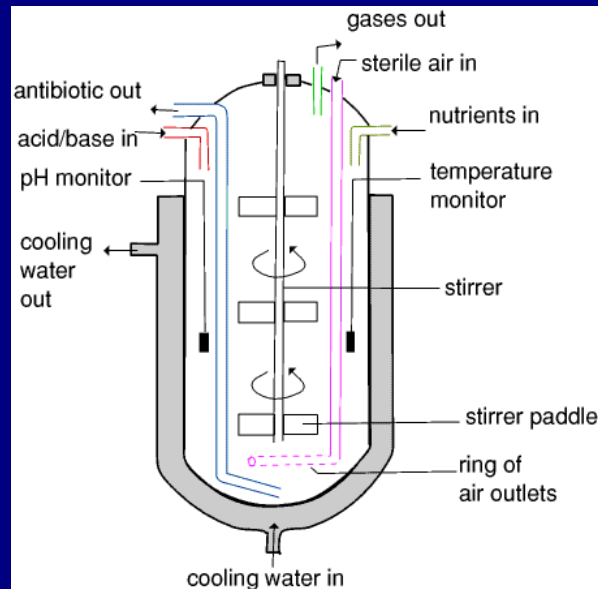
Fattori genetici *Avvengono spontaneamente o indotti dall'uomo*

- ✓ **Selezione:** di ampio uso in agronomia: **selezione sementi** oppure innesti di gemme dello stesso cultivar che hanno dato piante con rese migliori (**selezione clonale**); **biotecnologie** (micropropagazione vegetativa, organogenesi). **China, digitale, piante essenziere (menta, lavanda, timo, ecc.)**
- ✓ **Mutazione:** **m. puntiforme** (missenso se modifica sequenza di amminoacidi nella proteina, non-senso se si introduce un codone di stop che tronca la sintesi); **m. per sostituzione, inserzione, delezione, traslocazione di nucleotidi**; dovuta spontaneamente, rara, a agenti chimici interni (rottura di legami) o se indotta a agenti esterni chimici o fisici (raggi UV, X, gamma) e **determina la variabilità genetica**.
- ✓ **Poliploidia:** aumento del numero di cromosomi ($3n$, $4n..$) da **anomalie della divisione cellulare**. Indotta dall'uomo con la colchicina: **piante sterili, morfologicamente giganti** Solanaceae (belladonna, stramonio, tabacco), lobelia (tabacco indiano), china, ...
- ✓ **Ibridazione:** **incrocio di varietà della stessa specie (intraspecifica) o di specie differenti (interspecifica)** per impollinazione o indotta dall'uomo (impollinazione artificiale, protoplasti incroci non possibili in natura). **fonti di droghe alcaloidee e di essenze**



Esempio di selezione e mutazione genica indotta: produzione di penicillina dal ceppo *Penicillium crysogenum* (fungo)

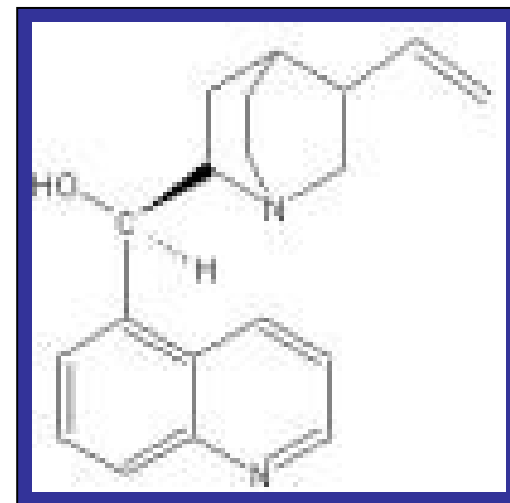
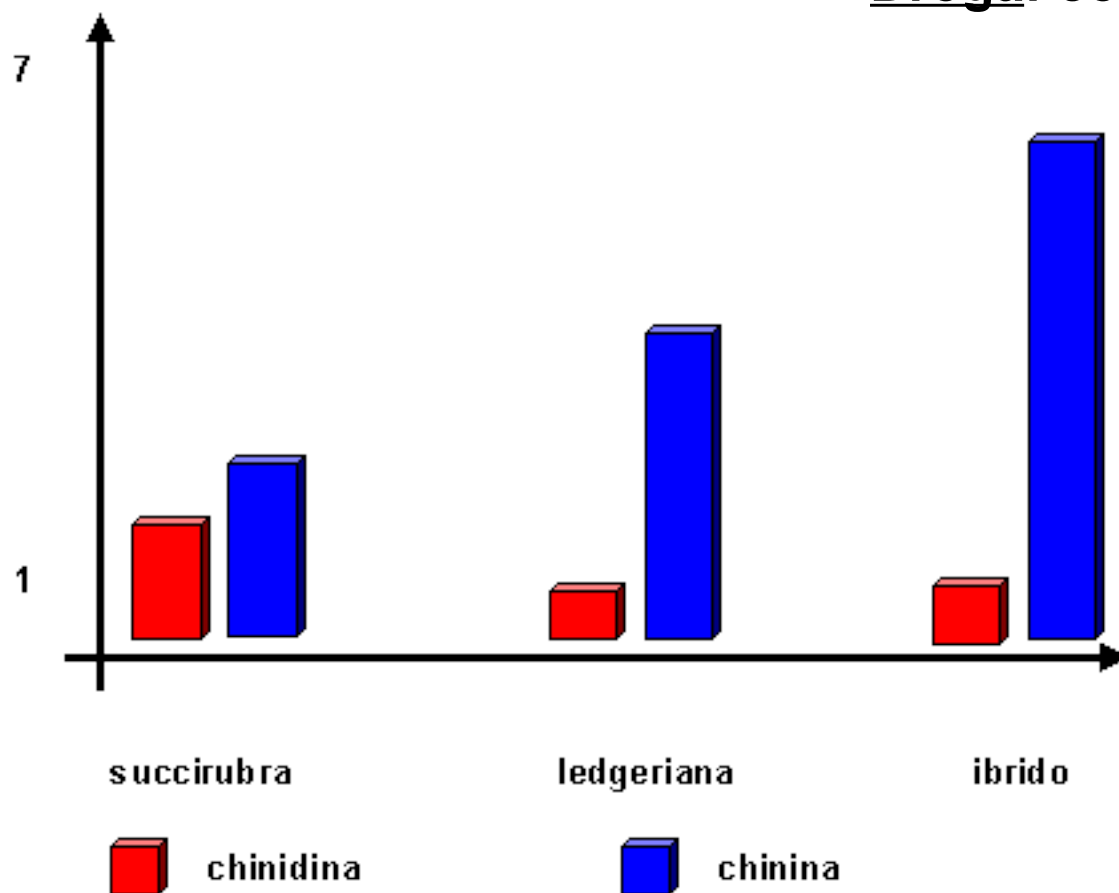
TIPO DI CEPPO	Unità di penicillina/ml
Ceppo primitivo	50
Ceppo selezionato	250
Ceppo irradiato con raggi X	500
Ceppo esposto a raggi UV	1000



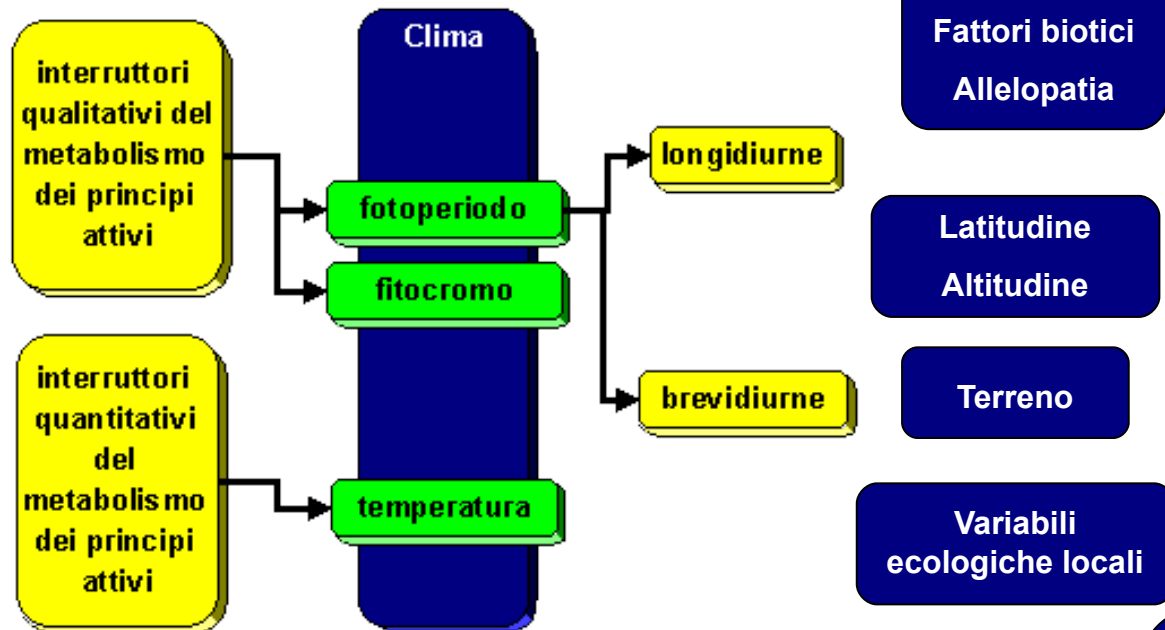
Ibridazione

Fonte: *Cinchona succirubra* x *Cinchona ledgeriana*

Droga: corteccia



Fattori esogeni



Stramonio ↑ alcaloidi (+20-30%) se coltivato in vicinanza di lupino - ↓ (-50-60%) se in vicinanza di menta.
Belladonna, ↑ alcaloidi se coltivata in presenza di assenzio (+20-50%).
 Alcune fonti di droghe non riescono a svilupparsi in coltura pura.

Latitudini fredde: droghe oleaginose ↑ acidi grassi insaturi; droghe alcaloidee ↑ contenuto totale di alcaloidi

Altitudine (vedi slide): in alta montagna ↑ principi amari nella genziana; ↑ steroidi nelle dioscoree; ↑ valepotriati nella valeriana; ↓ oli essenziali nelle labiate

Climi freddi: lavandini ↓ oli essenziali; **camomilla** ↑ bisabololo;
Climi caldi: ↑ silibina in **cardo mariano** e alcaloidi in **belladonna**.

Climi umidi e piovosi: ↓ delle essenze e dei principi attivi in generale, specie se associati a strutture a secrezione esterna

Terreno (vedi slide):

-**tessitura:** altea, droghe essenziere, terreni sabbiosi; Stramonio, argilla-calcare

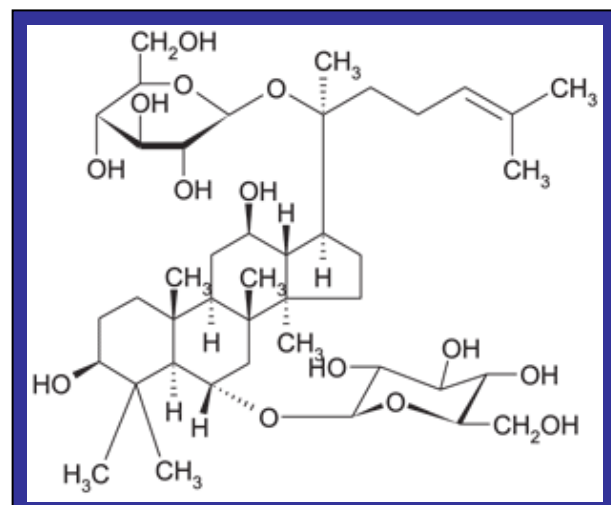
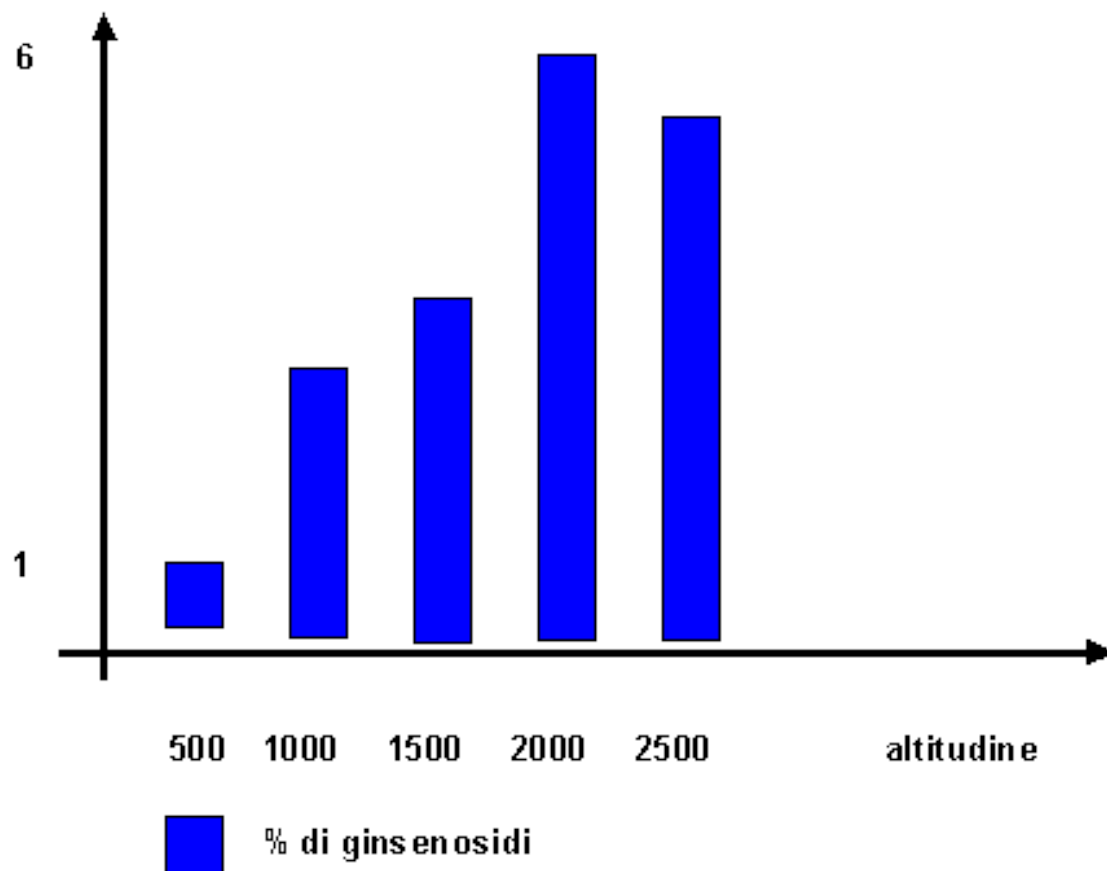
-**pH:** camomilla, papavero da oppio, alcalino; lavanda, acido.

-**Elementi nutritivi:** liquirizia, genziana, camomilla, poco azoto; valeriana, eccesso di azoto; lavanda, poco sodio e fosforo; digitale, elevato fosforo; importante Na/K droghe azuleniche

Altitudine

Fonte: *Panax ginseng*

Droga: parte ipogea (corto rizoma e radice)



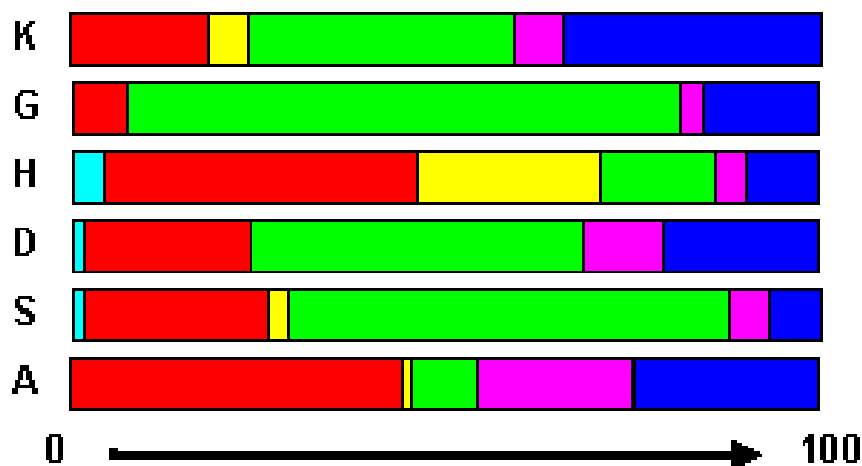
Tipo di terreno e produzione di principi attivi

<u>DROGA</u>	<u>TERRENO</u>	<u>PRINCIPI ATTIVI</u>
Altea	argilloso	Mucillagini ↓
	sabbioso	Mucillagini ↑
Menta	sabbioso	Olio essenziale ↑
	paludoso o argilloso	Olio essenziale ↓
Salvia	sabbioso	Olio essenziale ↑
	paludoso o argilloso	Olio essenziale ↓
Valeriana	paludoso	Valepotriati ↓
Stramonio	calcareo	Alcaloidi tropanici ↑
Amamelide	siliceo	Tannini ↑
Digitale	siliceo	Glicosidi cardioattivi ↑

Variabilità ecologica locale

Fonte: *Rhus coriaria* (Anacardiaceae)

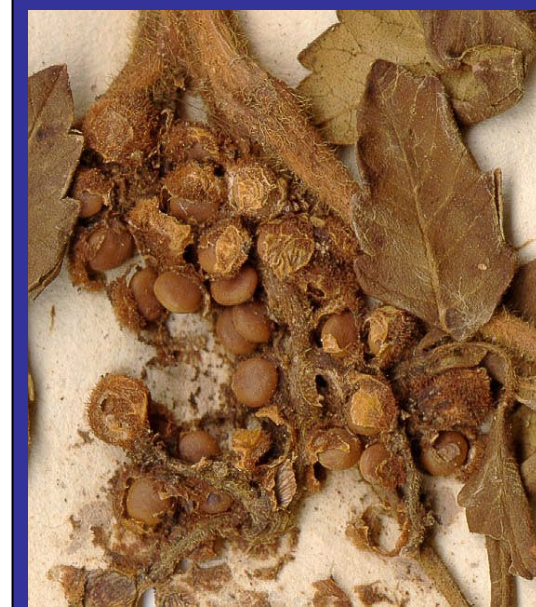
Droga: frutti essiccati interi o polverati, spesso frammisti a foglie o frammenti di rami



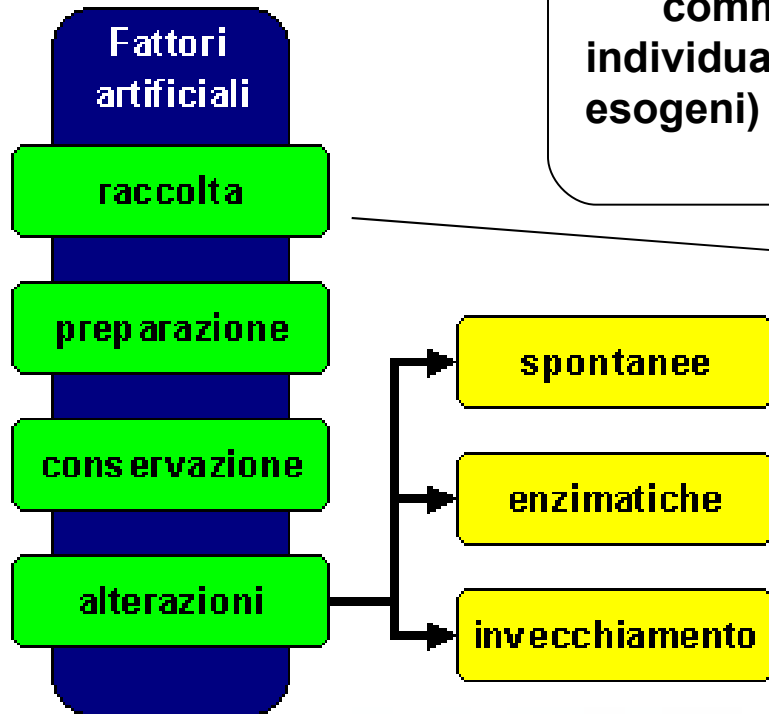
- beta-fellandrene
- nonale
- naftalene
- 2(E)-decenale
- 2(E),4(Z)-decadienale
- 2(E),4(E)-decadienale

K = kahramanmaras;
 G = gaziantep;
 H = hatay;
 D = diyarbakir;
 S = sanliurfa;
 A = adana

Province della Turchia



Il contenuto in principi attivi di una droga ed il suo valore commerciale dipendono non solo dalle condizioni individuali della fonte e dall'ambiente (fattori endogeni ed esogeni) ma anche dal modo come questa viene raccolta, preparata e conservata



La droga va raccolta al tempo balsamico
Va prestata attenzione al post-raccolta
quindi alle immediate fasi che seguono la
raccolta e si intersecano con la preparazione
e la conservazione della droga

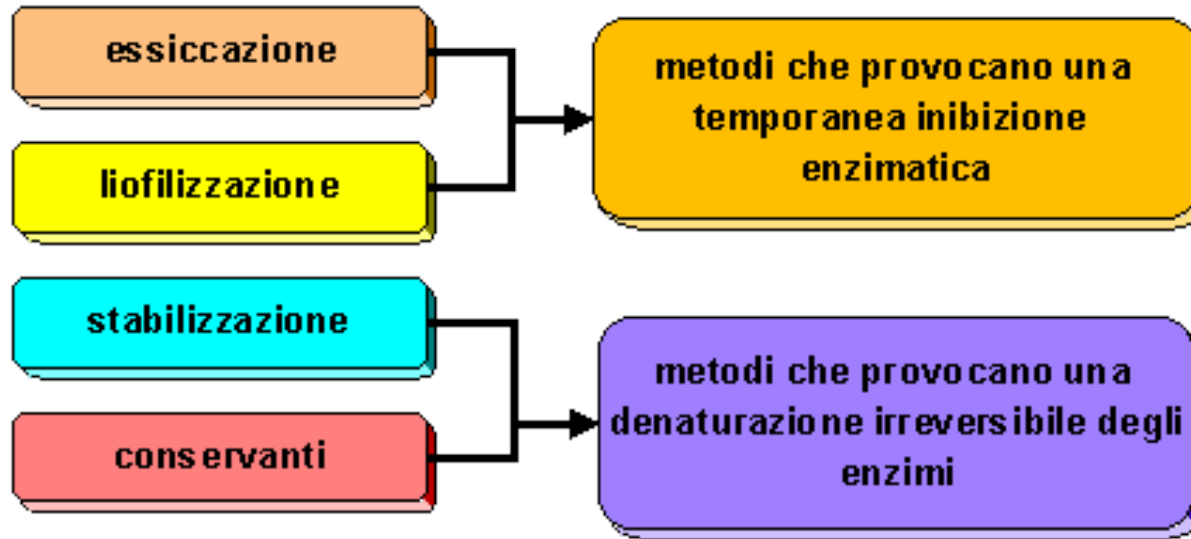
POST-RACCOLTA

Igiene e pulizia
degli ambienti
e degli operatori

	raccolta	trasporto	stoccaggio	cernita	stoccaggio	confezione
insetti	✓	✓	✓	✓	✓	✓
microrganismi	✓	✓	✓	✓	✓	✓
residui tecnologici				✓		
tossici neoformati			✓		✓	
polveri di origine	✓					
polveri da impianti			✓	✓	✓	
polveri da ambiente		✓	✓	✓	✓	✓
polveri da operatori	✓	✓		✓		✓

Fig. 4.16. Punti a rischio di contaminazione nel post-raccolta delle piante medicinali.

Metodi di conservazione



Contenuto medio di acqua di alcune parti di pianta

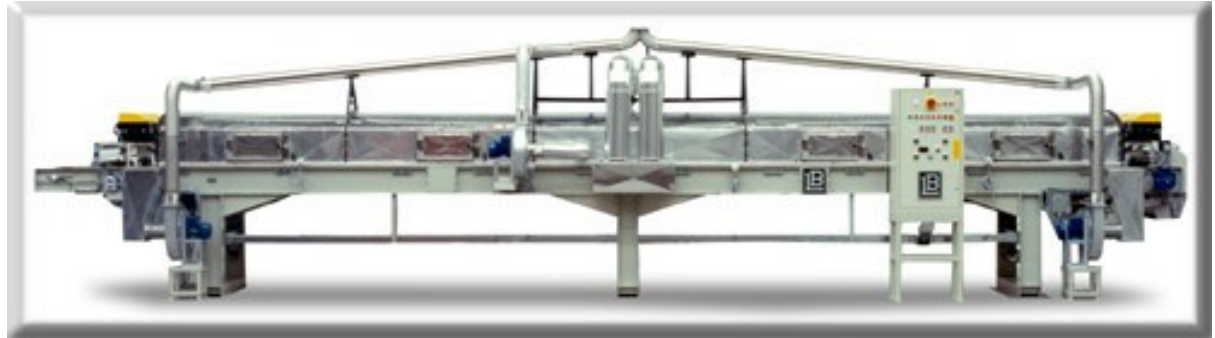
<u>Organo</u>	<u>Contenuto % in acqua</u>
Fonte erbacea	60-70
Foglia	60-70
Radice	60-70
Frutto	90
Corteccia	40
Legno	45
Seme	5-10

Mondatura: eliminazione di parti guaste od estranee alla droga e/o alla fonte
Preparazione: frantumazione, triturazione e polverizzazione, estrazione

Conservazione **Temporanea inibizione enzimatica**

Essiccazione:

- Su graticci
- Serre schermate
- Autoriscaldamento
- Piccolo locale
- Essiccazione dinamica



Inizialmente temperatura 20-25°C, poi innalzata fino a 60°C. Parziale sterilizzazione da lieviti e batteri non sporigeni. Tempo di essiccazione fintanto che la % di acqua non superi il 5%.

Le droghe utilizzate allo stato fresco non subiscono processi di allontanamento dell'acqua (oli essenziali, tinture madri)

Liofilizzazione: la droga viene congelata e successivamente posta sottovuoto e a basse temperature (-40; -60°C) provocando la sublimazione del solvente (acqua). La droga si presenta con consistenza spugnosa. Processo molto costoso ma in espansione.

Denaturazione enzimatica irreversibile

Stabilizzazione: droga umettata con alcol e posta in autoclave caricata ad alcol o acetone, a 105-110 °C, pressione $\frac{1}{4}$ di atmosfera. Se l'operazione è ben eseguita non si ha fuoriuscita del succo vacuolare. **Operazione possibile solo se i principi attivi sono termostabili**



Glucosidi (%)

Tempo	<i>Frangula</i>	<i>Senna</i>
1 anno	2,4	1,3
3 anni	1,8	1
9 anni	1,1	0,7

Uso di conservanti:

➔ condizioni protettive da fonti di calore, umidità e luce (locali e contenitori)

➔ utilizzo di conservanti: anidride solforosa e solfiti (E220-221, E227); acido ascorbico (E300); butilidrossianisolo (BHA, E320), butilidrossitoluene (BHT, E321), ...

➔ le droghe vanno naturalmente incontro a impoverimento di principi attivi, nonostante la corretta conservazione: si consiglia il rinnovo ogni anno.

Alterazione delle droghe

Attacco fungino e batterico: *Rhizopus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Eurotium* (presenza di ife e odore sgradevole). *Escherichia coli* e *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (polverizzazione del cotone grezzo).

COLEOTTERI (scarabei): inquinamento diretto di fonti naturali o degli imballaggi

LEPIDOTTERI (farfalle e falene): l'infestazione dipende dalla larva. L'insetto maturo depone comunque un gran numero di uova per cui l'infestazione si diffonde molto velocemente.

ARACNIDI (acari): *Acarus siro* o acaro della farina. Comune nei prodotti cerealicoli, semi oleosi (es. ergot, cotogno, lino semi)

<i>Falene</i>	<i>Prodotti attaccati</i>
<i>Ephesia kuehniella</i>	Mandorlo, capsico, cacao, semi di cotone, noci macinate
<i>Ephestia cautella</i>	Fagiolo del Tonchino, cacao
<i>Ephestia elutella</i>	Cacao, tabacco, petali di rosa, corteccia e radice di melograno
<i>Plodia interpunctella</i>	Corteccia di cinnamomo
<i>Tinea pellionella</i>	Radice di aconito, mandorle, peperoncini, seme di senape, zenzero, seme di lino, iris, zafferano e tabacco

Sanitizzazione: operazione di recupero della droga (comporta perdita di quantità e qualità)

➔ eliminazione microrganismi patogeni e/o indesiderati e riduzione enterobatteri. Operazione spesso superflua o blanda se si osservano le più elementari norme igieniche.

-Ossido di etilene (C_2H_4O - interazione con composti presenti nella droga dando luogo a sostanze tossiche; riduzione contenuto in PA [belladonna]; modifica la viscosità delle mucillagini [psillio]) - conservazione a 30°C per un certo periodo di tempo (gg) riduce l'ossido di etilene (casi di tossicità).

- spruzzare gli ambienti con insetticidi da contatto (derivati fenolici, acidi alifatici clorurati); piretroidi, strisce di diclorvos a lento rilascio (controllo di insetti aerei); composti organofosforici (metilparation), esteri dell'acido carbammico; formulazioni in polvere - in seguito i fumiganti devono essere **COMPLETAMENTE RIMOSI**

- raggi gamma: riduzione contenuto in principi attivi

-conservazione a basse °T: indicata per arrestare l'attacco di insetti sulla droga ma anche per uccidere insetti e larve (-15°C per tempi anche prolungati : gg o mesi)

- danneggiamento da parte di roditori: la droga deve essere rigettata

Carica microbica: valori limite tollerati

Inquinanti chimici

Microrganismo **Limiti (UFC/g droga)**

Batteri aerobi <10³-10⁴

Lieviti e muffe <10²

Enterobatteri <10²

Escherichia coli n.r.

Salmonella spp. n.r.

Pseudomonas aeruginosa n.r.

Staphylococcus aureus n.r.

**aflatossina B1 5ppb,
10ppb se totali;**

**Pb 3mg/kg; Cd 0,5mg/kg;
Hg 0,3mg/kg;**

**radioattività (isotopi del
Cs) 600Bq/Kg (16,2
nCi/Kg)....**

TEST DI DETERMINAZIONE QUALITATIVA RESIDUI

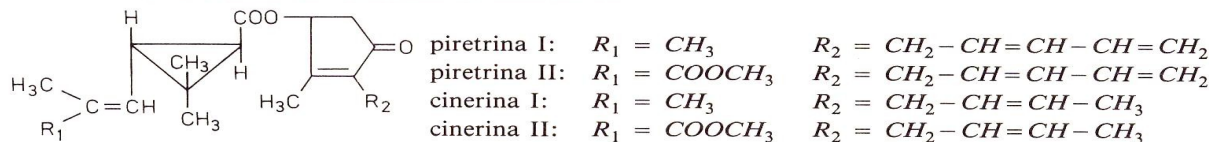
TOSSICI: prelievo di un campione **SIGNIFICATIVO** di droga sul quale vengono poi applicati metodi cromatografici di rilevazione analitica (qualitativa e quantitativa).

- uso di pesticidi a vari livelli (coltivazione, stoccaggio).
Presenza di DDT e altri pesticidi in droghe da Paesi in via di sviluppo = limiti non devono essere superiori a quanto indicato in FU; Metodi di indagine: cromatografia

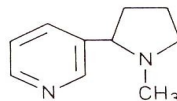
Insetticidi vegetali

Pyretrum: il piretro è un estratto grezzo in cui si trovano principalmente quattro esteri diversi:

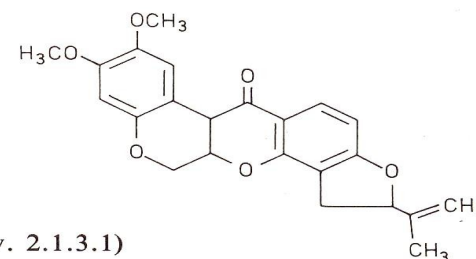
Piretrina I, piretrina II, cinerina I, cinerina II



Nicotina. β -piridil- α -metilpirrolidina
(non ammessa in Germania)



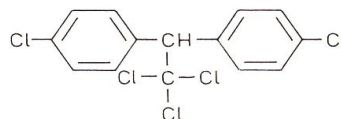
Rotenone



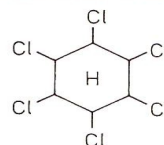
Idrocarburi e composti affini

Dicloro-difenil-tricloroetano, DDT.

(non ammesso nei Paesi industriali occidentali; v. 2.1.3.1)

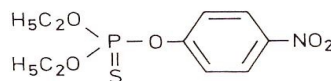


Esaclorocicloesano. Gammabenzene Hexachloridum (WHO). HCH. Gammaesano.

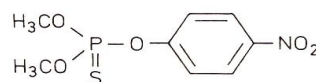


Composti organofosforici

O,O-Dietil-O-(4-nitrofenil)-tioneo-fosfato. Parathion. E-605.



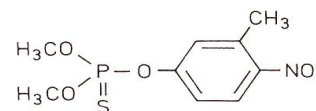
Metilparation



Dalf

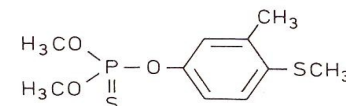
p.f. 35-36 °C
LD₅₀:14-42 mg/kg Ratto

Fenitroton



Folition Sumithion.

p.e._{0.1} 109 °C
LD₅₀:200-500 mg/kg Ratto



Baytex. Lebaycid