

Ursula Stănescu (editor)
Monica Hăncianu • Cerasela Elena Gîrd

FARMACOGNOZIE

Produse vegetale cu substanțe bioactive

POLIROM
2020

Cuprins

<i>Abrevieri</i>	9
<i>Prefață (Ursula Stănescu)</i>	11

Capitolul 1. Metabolism și substanțe biogene (*Ursula Stănescu, Monica Hăncianu*) 13

1.1. Introducere	13
1.2. Anabolism/catabolism/amfibolism	15
1.3. Metabolism primar vs metabolism secundar	16
1.4. Acumularea metaboliștilor secundari și variabilitatea lor	17
1.4.1. Acumularea metaboliștilor secundari cu rol de rezervă	20
1.4.2. Acumularea MS în organele plantei	21
1.4.3. Acumularea diferențiată a unui MS în același organ	21
1.4.4. Acumularea MS la nivel celular	22
1.5. Modificări ale conținutului în MS în cursul ontogenezei	24
1.6. Variații ale conținutului în MS în cadrul modificărilor diurne	25
1.7. Variații ale MS datorate condițiilor de mediu	26
<i>Bibliografie</i>	27

Capitolul 2. Metaboliștii vegetali și rolul lor în terapeutică

(<i>Ursula Stănescu, Monica Hăncianu</i>)	29
2.1. Metaboliștii de origine vegetală și importanța lor pentru terapeutică	29
2.2. Metaboliști vegetali vs substanțe de sinteză în terapeutica modernă	31
2.3. Substanțe naturale de origine vegetală: de la principiu activ la substanță medicamentoasă	33
2.4. Metaboliștii vegetali și alimentația	34
2.4.1. MS și ţintele lor moleculare	35
2.4.2. Speciile reactive de oxigen și metaboliștii vegetali	38
2.5. Fitomedicament vs supliment alimentar	40
<i>Bibliografie</i>	43

Capitolul 3. Droguri care conțin principii active din metabolismul primar 45

3.1. Glucide (<i>Cerasela Elena Gîrd, Ligia Elena Duțu, Maria Lidia Popescu</i>)	46
3.1.1. Introducere	46
3.1.2. Structură chimică/răspândire	46

3.1.3. Clasificare	53
3.1.4. Biogeneză.....	54
3.1.5. Rol în organismul vegetal	54
3.1.6. Proprietăți fizico-chimice. Identificare/dozare	54
3.1.7. Acțiune farmacologică, mecanisme de acțiune	55
3.1.8. Domenii de indicație	56
3.1.9. Produse vegetale cu glucide	57
<i>Bibliografie</i>	74
3.2. Lipide (<i>Cerasela Elena Gîrd, Maria Lidia Popescu, Ligia Elena Duțu</i>).....	77
3.2.1. Introducere	77
3.2.2. Structură chimică	77
3.2.3. Clasificare	79
3.2.4. Biogeneză.....	80
3.2.5. Proprietăți fizico-chimice.....	80
3.2.6. Acțiune farmacologică/utilizare farmaceutică și dietetică	82
3.2.7. Uleiuri și grăsimi vegetale	85
<i>Bibliografie</i>	97
3.3. Proteine (<i>Cerasela Elena Gîrd, Maria Lidia Popescu, Ligia Elena Duțu</i>).....	99
3.3.1. Peptide.....	99
3.3.1.1. Introducere	99
3.3.1.2. Răspândire.....	99
3.3.1.3. Structură și clasificare.....	99
3.3.1.4. Proprietăți biologice.....	99
3.3.1.5. Rol în organismul vegetal	100
3.3.2. Lectine.....	100
3.3.2.1. Introducere	100
3.3.2.2. Răspândire.....	101
3.3.2.3. Structură chimică	101
3.3.2.4. Clasificare	102
3.3.2.5. Proprietăți farmacologice	102
3.3.2.6. Rol în organismul vegetal	103
3.3.2.7. Utilizări	104
3.3.2.8. Toxicitate.....	104
3.3.3. Produse vegetale care conțin peptide și lectine.....	104
<i>Bibliografie</i>	107
Capitolul 4. Substanțe biogene formate în plante în metabolismul secundar	109
4.1. Compuși fenolici: generalități (<i>Ursula Stănescu</i>)	110
4.1.1. Acizi fenolici simpli și benzochinone (<i>Ana Clara Aprotoșoaie, Ursula Stănescu</i>)	120
4.1.1.1. Generalități.....	120
4.1.1.2. Produse vegetale care conțin acizi fenolici sau benzochinone	123
<i>Bibliografie</i>	132
4.1.2. Acizi fenilacrilici și depside (<i>Adriana Trifan, Monica Hăncianu, Oana Cioancă</i>)	135
4.1.2.1. Derivați ai unor acizi fenilacrilici și/sau depside: generalități	135

4.1.2.2. Produse vegetale care conțin derivați ai unor acizi fenilacrilici și/sau depside	141
<i>Bibliografie</i>	150
4.1.3. Gingeroli și curcuminoide (<i>Monica Hăncianu, Oana Cioancă</i>)	154
4.1.3.1. Generalități.....	154
4.1.3.2. Produse vegetale care conțin gingeroli sau curcuminoide	157
<i>Bibliografie</i>	167
4.1.4. Cumarine și cromone (<i>Adriana Trifan, Oana Cioancă, Monica Hăncianu</i>).....	170
4.1.4.1. Generalități.....	170
4.1.4.2. Produse vegetale care conțin cumarine.....	179
<i>Bibliografie</i>	186
4.1.5. Lignane (<i>Oana Cioancă, Monica Hăncianu, Adriana Trifan</i>)	188
4.1.5.1. Generalități.....	188
4.1.5.2. Produse vegetale ce conțin lignane	194
<i>Bibliografie</i>	203
4.1.6. Flavonoide (<i>Ana Clara Aprotosoaie, Ursula Stănescu</i>)	204
4.1.6.1. Generalități.....	204
4.1.6.2. Produse vegetale care conțin derivați flavonici	226
4.1.6.3. Flavonoide pure de uz terapeutic	253
4.1.6.4. Produse vegetale care conțin flavanolignane	260
4.1.6.5. Produse vegetale care conțin antociani	266
4.1.6.6. Produse vegetale care conțin proantocianidine	274
4.1.6.7. Produse vegetale care conțin izoflavone (<i>Corina Danciu</i>)	283
<i>Bibliografie</i>	298
4.1.7. Taninuri (<i>Monica Hăncianu, Oana Cioancă</i>)	312
4.1.7.1. Generalități.....	312
4.1.7.2. Produse vegetale care conțin taninuri	324
<i>Bibliografie</i>	343
4.1.8. Derivați antrachinonici (<i>Monica Hăncianu, Oana Cioancă</i>)	345
4.1.8.1. Generalități.....	345
4.1.8.2. Produse vegetale cu antrachinone	352
4.1.8.3. Produse vegetale care conțin naftodiantrone.....	364
<i>Bibliografie</i>	368
4.2. Alcaloizi: generalități (<i>Cerasela Elena Gîrd</i>)	371
4.2.1. Produse vegetale care conțin alcaloizi	375
4.2.1.1. Alcaloizi tropanici (<i>Cerasela Elena Gîrd, Ioana Nencu, Teodora Costea</i>)	375
4.2.1.2. Alcaloizi indolici (<i>George Dan Mogosanu, Ludovic-Everard Bejenaru, Cerasela Elena Gîrd</i>).....	381
4.2.1.3. Alcaloizi chinolinici (<i>Cerasela Elena Gîrd, Ioana Nencu, Ligia Elena Duțu</i>)	392
4.2.1.4. Alcaloizi izochinolinici (<i>Cerasela Elena Gîrd, Ioana Nencu, Ligia Elena Duțu</i>)	395
4.2.1.5. Alcaloizi purinici (<i>Cerasela Elena Gîrd, Teodora Costea, Maria Lidia Popescu</i>)	402

4.2.1.6. Alcaloizi tropolonici (<i>Cerasela Elena Gîrd, Teodora Costea, Ioana Nencu</i>).....	418
4.2.1.7. Alcaloizi fenilalchilaminici (<i>Cerasela Elena Gîrd, Teodora Costea, Ioana Nencu</i>)	421
4.2.1.8. Alți alcaloizi de interes terapeutic (<i>Cerasela Elena Gîrd, Teodora Costea, Maria Lidia Popescu</i>)	427
<i>Bibliografie</i>	433
4.3. Tioderivați (<i>Monica Hăncianu, Oana Cioancă, Adriana Trifan</i>)	440
4.3.1. Tioglicozide sau glucosinolați.....	440
4.3.1.1. Generalități.....	440
4.3.1.2. Produse vegetale ce conțin glucosinolați	445
4.3.2. Cisteinsulfoxizi sau aliine	448
4.3.2.1. Generalități.....	448
4.3.2.2. Produse vegetale care conțin ca principii active cisteinsulfoxizi și aliine	450
<i>Bibliografie</i>	457
<i>Bibliografie generală</i>	461
<i>Index</i>	463

4.1.2.2. Produse vegetale care conțin derivați ai unor acizi fenilacrilici și/sau depside

Practic, toate plantele conțin acizi fenolici, dar grupul celor care se utilizează în terapeutică din acest motiv este destul de restrâns. De asemenea, nu trebuie omis faptul că, alături de acizii fenolici, în toate plantele se găsesc și componente fenolice cu structură mai complexă (de la lignină/lignane la flavonoide, cumarine, taninuri, până la antrachinone), iar la prelucrarea prin extracție, chiar și într-o simplă infuzare, se extrag o multitudine de substanțe, un așa-numit *fitocomplex*. Dintre substanțele care compun acest fitocomplex, unele pot fi farmacologic active, altele favorizează sau reduc biodisponibilitatea și deci farmacocinetica, altele sunt inofensive și, eventual, altele pot determina efecte adverse până la toxice.

În cadrul subcapitolului de față vor fi prezentate patru produse vegetale ale căror principii active fac parte din acest grup: *Cynarae folium*, *Echinaceae radix*, *Echinaceae herba* și *Orthosiphonis folium*.

Cynarae folium

Produsul vegetal este reprezentat de frunzele recoltate de la specia *Cynara scolymus* L., din familia *Asteraceae*, cunoscută sub denumirea populară de anghinare.

Frunzele sunt bipenat-sectate, iar segmentele terminale prezintă spini; în general, sunt lungi de 50-75 cm și late de 6-7 cm. Suprafața superioară este glabră, de culoare verde-închis, în schimb, suprafața inferioară este intens pubescentă (pâsloasă), de culoare verde-cenușie. Gustul este caracteristic, amar, iar mirosul lipsește.

Anghinarea este originară din Etiopia, de unde s-a extins în întregul bazin mediteranean, cu preponderență în Egipt, Italia, Spania și ulterior în țările balcanice. În România se cultivă ca plantă medicinală îndeosebi în sudul țării; deși este o specie perenă, nu rezistă la temperaturile scăzute ale iernii de la noi, astfel încât în cultură specia se replantează în fiecare an.

Compoziție chimică

Produsul vegetal *Cynarae folium* conține trei grupe majore de compuși bioactivi:

- *depside*:
 - *didepside* sau *acizi clorogenici*: acid clorogenic (acid 3-cafeoilchinic) (*Ph. Eur.* cere un minim de 0,8%), acid criptoclorogenic (acid 1-cafeoilchinic), acid neoclorogenic (acid 4-cafeoilchinic) și acid izoclorogenic (acid 5-cafeoilchinic) (figura 42);
 - *tridepside*: cinarină (acid 1,3-dicafeoilchinic), prezentă în produsul vegetal proaspăt, fiind scindată la didepside prin uscare (figura 45);
- *flavonoide* (derivați glicozidați ai luteolinei): cinarozidă (7-glucozida luteolinei), scolimozidă (7-rutinozida luteolinei) și cinarotriozidă (7-rutinozida-4-glucozida luteolinei) (figura 45);
- *lactone sesviterpenice cu nucleu guianolidic* (principii amare): cinaropicrină (componentă majoră) (figura 45), dehidrocinaropicrină, cinarotriol;
- *componente minore*: taninuri, triterpene, steroli, poliholozide (mucilagii, pectine) și labenzimă.

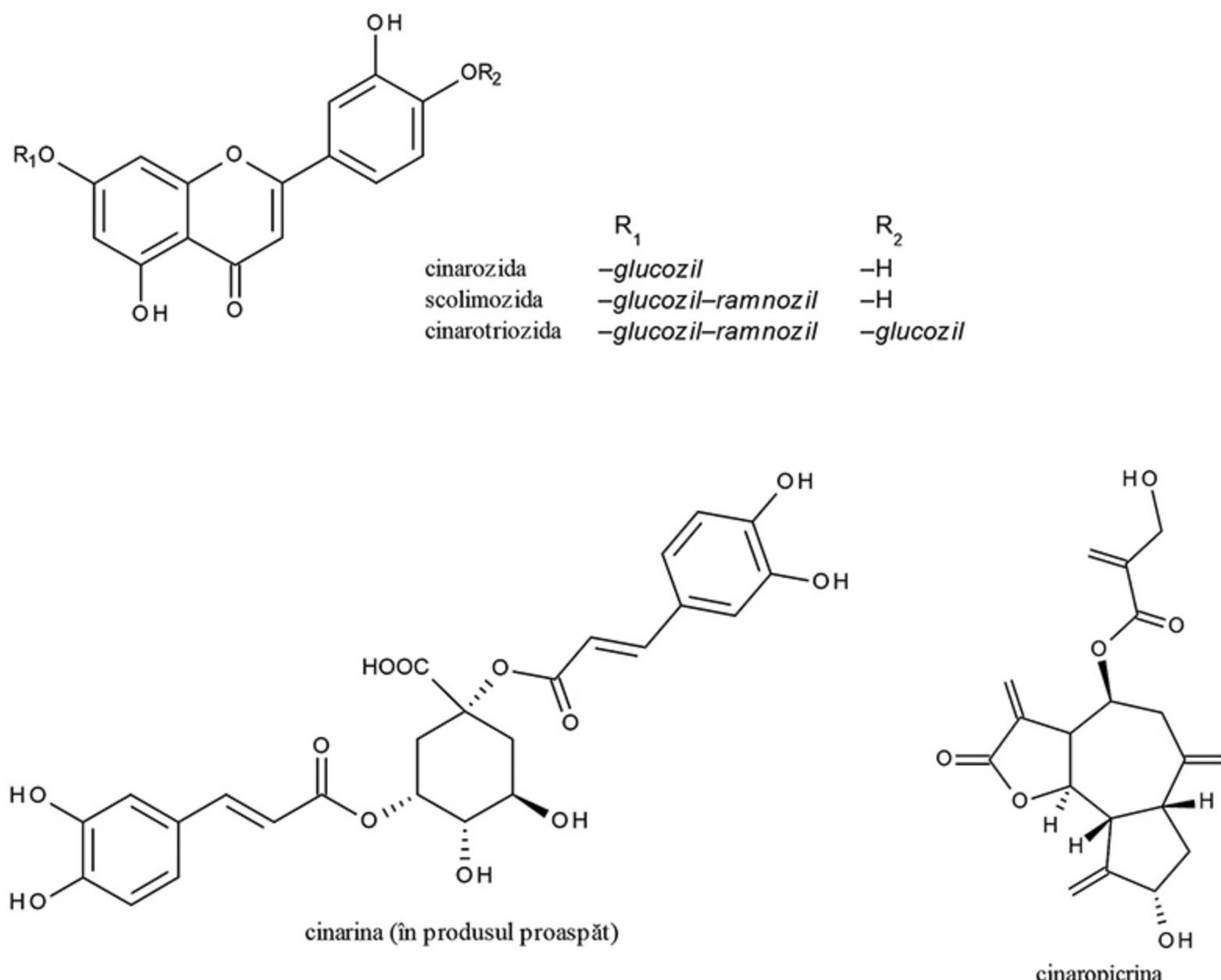


Figura 45. Componete bioactive din *Cynarae folium*

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

Preparatele din *Cynarae folium* se administrează intern în principal pentru proprietățile:

- tonic-amare;
- spasmolitice;
- coleretic-colagogice;
- carminative.

De asemenea, *extractele standardizate* în depside și flavonoide prezintă efecte:

- hipocolesteroliante;
- antioxidante;
- hipolipemiante;
- hepatoprotectoare;
- antiaterosclerotice.

Compușii bioactivi majori din *Cynarae folium* prezintă o serie de efecte specifice, care nu sunt limitate la nivelul hepatocitului, ci se extind asupra sferei gastrointestinale, hepatobiliare și țesuturilor și organelor care sunt influențate de metabolismul hepatic.

Lactonele sesquiterpenice sunt responsabile de *efectul aperitiv, tonic-amar* prin:

- impresionarea receptorilor specifici pentru gustul amar de la nivel lingual, stimulând astfel pe cale reflexă secreția de salivă și suc gastric (faza encefalică);

- secundar, ajunse la nivel gastric, lactonele stimulează producția de gastrină, cu creșterea motilității intestinale și stimularea secrețiilor digestive, biliare și pancreatică (faza gastrică).

Acizii clorogenici, alături de lactonele sescviterpenice, acționează *caseretic-colecistokinetic* prin:

- stimularea secreției biliare;
- fluidizarea fluxului biliar prin creșterea conținutului în apă, mecanism bazat pe principii osmotice;
- favorizarea deversării bilei la nivel duodenal datorită creșterii motilității vezicii biliare și relaxării/deschiderii sfincterului Oddi.

Derivații flavonoidici, îndeosebi luteolina, exercită *efekte hipocolesterolemante* prin:

- inhibarea unei enzime-cheie implicată în biosinteza hepatică a colesterolului (hidroxi-metil-glutaril-coenzima A reductaza);
- stimularea degradării intrahepatice a acestuia la săruri biliare, cu favorizarea eliminării prin fluxul biliar.

Compușii polifenolici (depside, flavonoide) posedă *efekte antioxidante* și astfel se explică *efectele hepatoprotectoare și hepatoregeneratoare* de la nivelul celulei hepatice:

- protejează membrana hepatocitară de efectele nocive ale toxinelor exogene și endogene;
- reduc necroza hepatică indusă de speciile reactive ale oxigenului;
- stimulează mitoza;
- cresc conținutul în ARN;
- stimulează irigarea intrahepatică.

De asemenea, compușii polifenolici intervin benefic și în *biochimia secvenței lipide* prin:

- scăderea nivelurilor serice ale colesterolului (prin inhibarea sintezei hepatic și favorizarea degradării acestuia la săruri biliare, cu eliminarea prin bilă);
- scăderea nivelurilor serice ale LDL-colesterolului;
- scăderea nivelurilor serice ale trigliceridelor;
- creșterea HDL-colesterolului prin stimularea sintezei acestuia la nivel hepatic (prin favorizarea sintezei hepatică a apolipoproteinelor A-1 și A-2, esențiale în formarea HDL-colesterolului);
- scăderea raportului LDL/HDL.

Luteolina și derivatul său glucozidat, cinarozida, exercită *efekte antiaterosclerotice*, prevenind formarea plăcilor de aterom prin:

- inhibarea oxidării LDL;
- modularea expresiei genice a NO-sintazei endoteliale, cu creșterea producției de către celulele endoteliale a monoxidului de azot, care prezintă efecte vasodilatatoare;
- inhibarea aderării leucocitelor de peretele vascular;
- inhibarea proliferării celulelor musculare netede.

Domenii de indicație

Preparatele din *Cynarae folium* se administrează *intern*, fiind utilizate în:

- tulburări digestive, precum dispepsia însorită de senzație de plenitudine, balonare și flatulență cauzate de o disfuncție biliară;
- anorexie, când se administrează sub forma infuziei sau a sucului de presare; acțiunea este datorată îndeosebi cinaropicrinei care, ca orice principiu amar, trebuie să vină în contact direct cu receptorii specifici existenți la nivelul mugurilor gustativi localizați la nivel lingual;
- afecțiuni cauzate de o secreție biliară redusă.

Pentru dezvoltarea efectelor:

- hipocolesterolemiantă,
- antiaterosclerotice,
- hipolipemiantă,
- hepatoprotectoare și hepatoregeneratoare,

se recomandă administrarea de *extracte standardizate în depside și derivați flavonoidici*; obținute de preferință din materialul vegetal proaspăt, în care se regăsește integral și cinarina, acestea se pot administra ca tratament adjuvant în hiperlipidemii ușoare și moderate.

Contraindicații și efecte adverse

Nu se indică administrarea:

- în caz de hipersensibilitate la *Asteraceae*;
- în gastrită, duodenită, ileită, ulcer;
- în caz de obstrucție a căilor biliare (colelitiază), insuficiență hepatică;
- în sarcină și alăptare.

Efectele adverse semnalate includ:

- tulburări gastrointestinale ușoare precum diaree, spasme abdominale;
- apariția unor reacții alergice ușoare cauzate de lactonele sesquiterpenice.

Interacțiuni medicamentoase

Nu se cunosc.

Dozaj

Cynarae folium se poate administra atât la adolescenți, cât și la adulți, pe cale orală, sub diferite forme:

- produs vegetal (infuzie): 1,5 g la 150 ml apă fierbinte, urmat de 15 minute timp de infuzare, administrat de 4 ori/zi, cu 30 de minute înainte de masă, pentru efectul tonic-amar; infuzia trebuie să fie la temperatura camerei pentru o percepere corectă a gustului amar;
- pulbere vegetală: 600-1.500 mg, divizată în 2-4 prize/zi;
- tinctură (alcool 70%): 20-30 picături, diluate cu 50 ml apă, administrate de 3-4 ori/zi;

- extract uscat (RDE 2,5-7,5:1; solvent apă): 600-1.320 mg/zi (200-600 mg/doză);
- extract moale (RDE 2,5-3,5:1; solvent etanol 20%): 2.100 mg/zi (700 mg/doză).

Mențiune: în cazul în care nu se percepce gustul amar (din cauza formei farmaceutice în care pulberea sau extractul este condiționat), efectul tonic-apetisant nu se instalează, ci doar cel digestiv.

Echinaceae radix/Echinaceae herba

Cele două produse vegetale utilizate în scop terapeutic se recoltează de la specii de *Echinacea*, cea mai importantă fiind *E. purpurea* (L.) Moench, urmată de *E. angustifolia* De Candolle și *E. pallida* Nutt., din familia *Asteraceae*, denumite popular pălăria soarelui.

Rădăcinile se recoltează de la toate cele trei specii anterior menționate, în timp ce partea aeriană se recoltează doar de la *E. purpurea*.

Rădăcinile speciilor de *Echinacea* sunt pivotante, cu radicele torsionate, de culoare brun-negricioasă, ce au suprafață externă striată longitudinal. Gustul, care inițial este ușor dulceag și aromatic, devine apoi amar și astringent.

Părțile aeriene prezintă frunze liniare, lanceolat-eliptice, cu marginea întreagă, verucoase, cu suprafață tomentoasă; frunzele bazale sunt lung peștiolate, iar cele superioare sunt aproape sesile. Inflorescența caracteristică este de tip capitul, formată din flori hermafrodite dispuse central pe receptacul, de culoare brun-roșiatică, înconjurate de flori ligulate, de culoare roșie-purpurie la *E. purpurea* și roz-pal la *E. pallida*. Gustul este amar-astringent; în cazul speciei *E. purpurea*, materialul vegetal are un gust iute, specific, conferit de izobutilamide. În cazul în care gustul iute nu se percep, acest fapt indică o degradare a produsului vegetal cu scăderea calităților sale imuno-stimulatoare.

Compoziție chimică

Aceaasta diferă în funcție de organ (*herba, radix*) și proveniență (specie).

Din rădăcinile celor trei specii au fost separate:

- *polizaharide*: structuri complexe, neutre sau acide, mai ales derivați de tip ramnoarabinogalactan și glucuronoarabinoxilan;
- *esteri ai acidului cafeic*: acid caftanic (acid 2-O-cafeoiltartric), acid clorogenic, acid cicorienic (acid 2,3-O-dicafeoiltartric), acid 2-O-feruloiltartric, acid 2-O-cafeoil-3-O-cumaroiltartric, echinacozidă (figura 44), cinarină (instabilă, de regulă nu se mai regăsește în extracte) (figura 45);
- *alcamide*: îndeosebi izobutilamida acidului dodeca-2E,4E,8Z,10E/Z-tetraenoic care este compoента majoră din rădăcinile de *E. purpurea*. Alcamidele se regăsesc mai ales în rădăcinile de *E. purpurea* și *E. angustifolia*, în timp ce *cetoalchinezile* sunt caracteristice speciei *E. pallida* (figura 46);

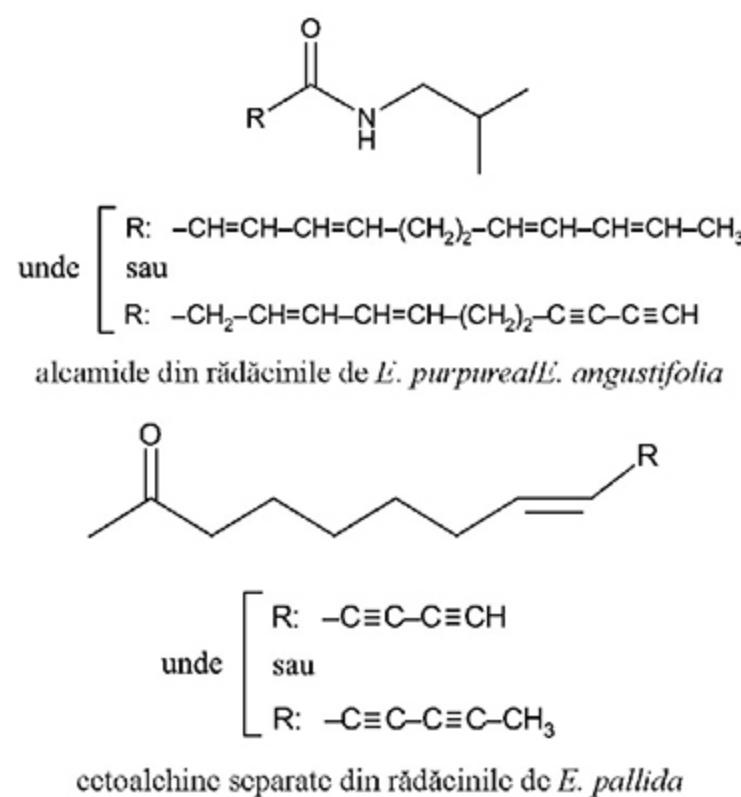


Figura 46. Alcamide și cetoalchime existente în rădăcinile de *Echinacea*

- *componente minore*: ulei volatil (borneol, acetat de bornil, cariofilen, germacran D), antocianozide, alcaloizi pirolizidinici cu nucleu necinic saturat (tusilagona, izotusilagona).

Comparativ cu rădăcinile, în cazul părților aeriene, esterii acidului cafeic și alcamidele sunt însoțite de flavan(ol)-glicozide (derivate de cvercetol, kemferol și izoramnetol), în timp ce polizaharidele imunostimulatoare cu activitatea cea mai intensă sunt un heteroxilan (cu masa moleculară de aproximativ 35.000 D) și un rhamnogalactan acid (cu masa moleculară de 450.000 D).

Acțiuni farmacologice și mecanisme de acțiune

Preparatele din *Echinacea* se administrează intern, dar și sub formă de aplicații locale. Acestea pot condiționa sucul de presare obținut din părțile aeriene proaspete sau extractele apoase, alcoolice și hidroalcoolice realizate atât din părțile aeriene, cât și din rădăcini.

Atât la aplicarea topică, cât și în cazul administrării interne, preparatele dezvoltă efecte:

- *antiinflamatoare*;
- *imunomodulatoare*;
- *antimicrobiene*.

Componentele bioactive din extractele de *Echinacea* acționează specific, după cum s-a demonstrat prin numeroase studii *in vitro*, *in vivo* și clinice.

Polizaharidele prezintă *efecte imunostimulatoare* prin activarea sistemului de apărare imunitar nespecific, mai precis prin stimularea activității fagocitare a macrofagelor, monocitelor și neutrofilelor, cu eliberarea consecutivă de mediatori (IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-10, IL-6), dar și prin modularea expresiei genice a TNF- α , având ca ligand specific receptorul cannabinoidic de tip 2 (CB2).

Alcamidele acționează *imunostimulator* prin stimularea activării fagocitare și *anti-inflamator* prin inhibarea 5-lipoxigenazei (5-LOX) și ciclooxygenazei-2 (COX-2). Totodată,