

Stefano Manfredini¹,
Antonio Cesare Nubile¹,
Silvia Vertuani¹, Federico Nalin²,
Alessandro Zanasi³

¹ Università di Ferrara, Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Facoltà di Medicina, Farmacia e Prevenzione;

² Aerosol & Beauty Care srl; ³ Presidente AIST Associazione Italiana Studio Tosse

Razionale e nuove formulazioni per aerosol a base di oli essenziali nel trattamento delle alte e basse vie respiratorie

CENNI STORICI SUGLI OLI ESSENZIALI

L'impiego di piante come presidio terapeutico presenta origini molto antiche e risalenti fin dagli albori della civiltà umana. Con l'evolversi delle conoscenze medico-scientifiche si è passati a un impiego salutistico e terapeutico sempre più raffinato e tecnologico delle specie botaniche: dai primi papiri della civiltà egizia dove sono elencati rimedi e medicinali di varia natura, come il famigerato "Papiro di Ebers"¹, alla tradizione medica della civiltà greca e romana con Ippocrate ("Corpus Hippocraticum"), a "Le Dioscoride" ("De Materia Medica"), alle preparazioni medicamentose elaborate da Galeno ("De Arte Medica")².

Con lo sviluppo successivo dell'alchimia cominciarono a evolversi pratiche di estrazione e lavorazione delle materie organiche e inorganiche sempre più sofisticate, come la distillazione a vapore sviluppata, descritta e riportata dall'alchimista arabo Avicenna nell'XI secolo. Tuttavia è bene ricordare che sono stati ritrovati dei reperti antecedenti ai periodi di Avicenna, che si possono definire delle prime unità di distillazione per l'estrazione di essenze aromatiche. Alcuni esempi sono l'apparato di distillazione rinvenuto a Taxila (Pakistan) in terracotta e datato attorno al 3000 a.C.³ ed il cosiddetto "Alambicco di Pyrgos" (Cipro), anch'esso in terracotta e risalente al 1850 a.C. circa^{4,5}.

La pratica della distillazione a vapore venne trattata successivamente verso il XIII secolo dallo scrittore-medico ed alchimista catalano Arnaldo da Villanova nel suo "The Vertuose Boke of Distyllacyon", nel quale vengono riportate e descritte quelle che vengono considerate a tutti gli effetti delle distillazioni di oli essenziali (OE). Per

le pratiche di distillazione in corrente di vapore venivano impiegati degli alambicchi fabbricati generalmente in rame o altri metalli⁶.

Una figura chiave di tale disciplina è quella del dott. J. Valnet, medico francese da molti considerato uno dei pionieri nell'applicazione pratica/terapeutica/salutistica degli OE nell'epoca della Medicina Moderna, specie in ambito militare durante la Seconda Guerra Mondiale per il trattamento delle infezioni, date le loro spiccate proprietà antisettiche.

A seguito della sua esperienza maturata come medico-chirurgo nell'esercito francese, nel 1964 pubblicò il suo trattato sulla Aromaterapia "Traitement des maladies par les essences des plantes: l'aromathérapie", successivamente ripreso e tradotto nella sua versione inglese "The Practice of Aromatherapy" nel 1982 sempre a cura di R.B. Tisserand, che espone le proprietà salutistiche di certi OE e il loro possibile impiego nel trattamento di alcuni disturbi.

Anche in tal caso viene rimarcata una certa differenza tra il concetto di "essenze aromatiche" ed "olio essenziale": quest'ultimo viene inteso come una miscela estratta da una matrice vegetale mediante distillazione in corrente di vapore acqueo o spremitura a freddo e costituita prevalentemente da molecole lipofile, fragranti, volatili, non miscibili in acqua, ma in altri solventi quali etanolo, etere e oli fissi. Inoltre queste molecole lipofile, presentano in genere T° di ebollizione comprese tra i 160° e i 240°⁷.

Esistono infatti diverse forme di preparazione delle piante: le tisane, la tintura madre, il macerato glicerico, l'estratto secco, l'olio essenziale.

La tisana

La tisana è una soluzione acquosa e diluita di piante utilizzata per via orale, che si può preparare con una o con più erbe. Nella preparazione di una tisana le erbe, fresche o secche, devono essere opportunamente sminuzzate. Il grado di sminuzzamento è importante, in quanto può influire sull'estrazione dei principi attivi. Esistono diversi tipi di tisane, a seconda del metodo estrattivo cui si ricorre:

- **L'infuso** è un tipo di tisana che viene utilizzata per estrarre principi attivi delle parti più delicate di una pianta, come i fiori, le parti erbacee e le foglie. L'infuso viene preparato versando sulla pianta dell'acqua bollente (o calda) e lasciando riposare il tutto, in infusione, per dieci-quindici minuti;
- **il decotto** è una forma di tisana che viene utilizzata al fine di poter estrarre i principi attivi dalle parti della pianta più dure, come le radici, i semi, la corteccia o il legno.

La tintura madre

La tintura madre (*Hannemania*) (TM) è il succo della pianta fresca estratto per spremitura e stabilizzato con una soluzione etanolica (acqua + etanolo), in quantità pari al peso del succo estratto. La tintura madre ha il difetto di non essere né titolata né standardizzata, ed ha una concentrazione di principi attivi perlopiù bassa. Le tinture madri sono spesso usate per la preparazione dei medicinali omeopatici.

Macerati glicerici

Si ottengono macerando le gemme e i giovani getti della pianta fresca in una miscela di acqua, alcool e glicerina. Sono meno concentrati rispetto alle tinture madri, per cui la quantità da assumere sarà generalmente maggiore (ad es.: da 35 a 50 gocce 2-3 volte al giorno).

Estratti secchi

Si ottengono essiccando gli estratti fluidi a temperature non elevate e in particolari condizioni (in genere mediante liofilizzazione). Evaporando completamente il solvente, cioè la parte liquida, si ottiene una polvere finissima che presenta un'alta concentrazione di prin-

cipi attivi (per evaporazione parziale si ottengono gli estratti molli). Generalmente, per la somministrazione l'estratto secco viene messo in capsule rigide (o "opercoli"). Questo procedimento si accompagna alla titolazione del principio attivo più importante.

Oli essenziali

Gli OE sono prodotti fitoterapici molto potenti, che contengono quantità elevate di principio attivo, tanto da essere definiti "la forma più concentrata dell'essenza vitale della pianta". Sono presenti naturalmente in alcune piante (ad es. eucalipto, lavanda, salvia, rosmarino) e sono ottenuti per distillazione o mediante spremitura. Generalmente viene considerato come OE una miscela complessa di molecole lipofile volatili, con punto di ebollizione sufficientemente basso da essere estratte da una matrice organica vegetale mediante distillazione acquosa o spremitura e con peso molecolare inferiore ai 300 Dalton.

Non vengono ammessi negli OE approvati per l'uso in aromaterapia composti di sintesi o di derivazione semi-sintetica (contraddistinti anche con il nome di "Oli fragranti" da certe associazioni di aromaterapia quali la IAAMA⁸). Infine, tranne che per alcuni casi particolari relativi alla tossicità e alla sicurezza di impiego di tali OE con finalità aromaterapeutiche, non vengono operate alcune modifiche e/o alterazioni artificiali del chemotipo di un OE successive al suo ottenimento².

Di seguito un elenco di alcuni tra gli OE più utilizzati e conosciuti per la loro efficacia/sicurezza (Tab. I).

RAZIONALE DELLA NEBULIZZAZIONE DEGLI OE NELLE PROBLEMATICHE DELLE ALTE E BASSE VIE RESPIRATORIE

Le forme infettive delle prime vie respiratorie come il raffreddore comune, l'influenza, la laringite, la faringite, la sinusite, la tonsillite e il croup, sono eventi frequenti e prevalentemente a eziologia virale. Esse rappresentano la causa prima di consultazione pediatrica e colpiscono in buona parte bambini di età < 2 anni e quelli che frequentano le comunità infantili.

Si stima che in media un bimbo nei primi anni di vita abbia più di 4 episodi di infezione delle prime vie aeree, che solitamente si risolvono spontaneamente entro alcuni giorni, ma possono persistere anche per settimane.

TABELLA I.

	Nota aromatica	Profilo aromacologico	Usi descritti in letteratura
Basilico <i>Ocimum Basilicum L.</i> Foglie distillato	Dolce, erbacea, verde, speziata	Tonico, rinfrescante	Spasmolitico, antinfiammatorio: spasmi gastrointestinali, aerofagia, meteorismo, enteriti, cistiti
Camomilla <i>Matricaria recutita L.</i> Capolini distillato	Dolce, erbacea, fruttata di mela e miele	Calmante, rilassante	Antinfiammatorio, spasmolitico; cattiva digestione, dismenorrea, cefalea, nevralgie, infiammazioni articolari
Canfora <i>Cinnamomum canfora L.</i> legno distillato	Dolce, calda, speziata	Stimolante, riequilibrante	Tonico, analgesico, mucolitico
Dragoncello <i>Artemisia dracunculus L.</i> Sommità fiorite distillato	Dolce, anisata, speziata, legnosa	Calmante, sedativo	Spasmolitico, antiallergico, antisettico; disturbi intestinali spasmodici, dismenorrea, allergie
Elicriso <i>Helichrysum Italicum G. Don.</i> Sommità fiorite distillato	Calda, legnosa, erbacea, teacea, speziata	Rischiante, attivante	Antiedemigeno, antinfiammatorio, spasmolitico, mucolitico: flebiti, riniti e bronchiti, spasmi viscerali e vascolari
Finocchio <i>Foeniculum vulgare Mill.</i> Frutti distillato	Dolce, terrosa, anisata, pungente	Tonico ma rilassante	Spasmolitico, emmenagogo, galattogogo; dismenorrea, spasmi gastrointestinali, meteorismo, bronchite asmatiforme
Ginepro <i>Juniperus communis L.</i> Bacche distillato	Fresca, balsamica, legnosa	Rischiante, equilibrante	Antinfiammatorio, drenante, stimolante metabolico
lavanda vera <i>Lavandula angustifolia Mill.</i> Sommità fiorite distillato	Dolce, fresca, erbacea, floreale	Tonico calmante	Spasmolitico, sedativo, antinfiammatorio
lavandino <i>Lavandula x intermedia Emeric ex Lois</i> Sommità fiorite distillato	Fresca, erbacea, legnosa, leggermente canforacea	Tonico, stimolante, equilibrante	Spasmolitico, sedativo, antinfiammatorio
Lentisco <i>Pistacia lentiscus L.</i> Rami fogliari distillato	Fresca, balsamica, verde	Stimolante, attivante	Antinfiammatorio, drenante, stimolante, linfatico
Nigella <i>Nigella sativa L.</i> Semi distillato	Calda, muschiata, speziata, terrosa	Consolidante, equilibrante	Anti-allergico, antinfiammatorio, attivante endocrino
Pino mugo <i>Pinus mugo Turra</i> Foglie distillato	Dolce, balsamica, speziata, legnosa	Tonico, stimolante	Antisettico, drenante biliare, antinfiammatorio
Salvia <i>Salvia officinalis L.</i> Parti aeree distillato	Calda, erbacea, speziata, amarognola	Tonico, distensivo	Antisettico, mucolitico, stimolante, epatobiliare

Nel trattamento dei processi flogistici/infettivi delle vie aeree, si abusa soprattutto di antibiotici e farmaci antinfiammatori. Da un'analisi della letteratura scientifica emerge infatti come nel trattamento di queste affezioni esistano numerose criticità.

Antibiotici

Il reale bilanciamento fra rischi e benefici di un trattamento antibiotico nelle patologie flogistiche/infettive delle alte vie respiratorie è fonte di un aspro dibattito. Una recente review ⁹, che ha confrontato gli outcome

della terapia antibiotica vs placebo, ha constatato che vi sono limitate evidenze per sostenere l'uso di antibiotici. Nell'analisi primaria sono stati inclusi 17 studi con 3.936 partecipanti e la qualità degli studi è stata giudicata generalmente buona.

Le prove per sostenere l'uso di antibiotici nella bronchite acuta e nell'URTI (*Upper Respiratory Tract Infections*) sono risultate limitate. In ogni caso, l'entità di questo beneficio deve essere considerata nel contesto più ampio dei potenziali effetti collaterali del trattamento, della maggiore resistenza ai patogeni respiratori e del costo del trattamento antibiotico.

Antinfiammatori

I farmaci da banco come paracetamolo, ibuprofene e acido acetilsalicilico (ASA) sono i farmaci più utilizzati nel trattamento sintomatico delle infezioni delle prime vie respiratorie. Nonostante il loro diffuso utilizzo, c'è poca letteratura per questo specifico uso, sia negli adulti che nei bambini. I dati sono quindi estrapolati da studi sulla febbre o sul dolore e gli effetti indesiderati non sono da sottovalutare.

Mucoattivi

AlFA ha segnalato un aumento dei casi di ostruzione respiratoria e di peggioramento di patologie respiratorie nei bambini di età < 2 anni trattati con i mucolitici. Infatti, la capacità di drenaggio del muco bronchiale è limitata in questa fascia d'età, a causa delle caratteristiche fisiologiche delle vie respiratorie. Le reazioni avverse segnalate si sono verificate principalmente a carico dell'apparato respiratorio (peggioramento di bronchiolite, aumento di tosse, aumento di secrezioni bronchiali, dispnea, difficoltà respiratoria, vomito viscoso), questo ha comportato il divieto dell'uso di tali prodotti al di sotto di 2 anni di età.

Non è un caso quindi che sempre maggior attenzione venga posta a quei rimedi naturali che fanno della "safety" l'elemento cardine. In Italia un'indagine ISTAT realizzata nel 2005 ha rilevato che circa 7,9 milioni di persone (13,6%) hanno utilizzato metodi di cura non convenzionali nei tre anni precedenti l'intervista. Fra questi un ruolo di particolare interesse hanno i fitoterapici e in speciale modo gli OE. I composti caratterizza-

ti da oli essenziali rivelano importanti funzioni terapeutiche sulle vie respiratorie e si addicono perfettamente alla somministrazione per via aerosolica¹⁰⁻¹², sempre nel rispetto della loro safety/tossicologia in particolar modo per uso pediatrico.

Gli OE sono volatili, cioè hanno la capacità di evaporare e diffondersi nell'aria; vengono così assorbiti attraverso le vie respiratorie. Odorosi, attraverso il nostro olfatto stimolano le aree cerebrali della memoria. Diversi studi scientifici hanno ormai evidenziato le potenzialità biologiche degli OE, parte integrante della fitoterapia, specialmente nella prevenzione e/o il trattamento di alcune patologie infettive.

OE per le alte e basse vie respiratorie

Ecco alcuni esempi di OE che presentano delle interessanti proprietà se utilizzati per inalazione nei casi di sofferenze delle alte e basse vie respiratorie:

OE elicriso

Le sommità fiorite dell'elicriso sono utilizzate in fitoterapia nel trattamento delle affezioni che colpiscono le vie aeree (tosse, bronchiti, pertosse, ecc.), nelle allergie e per le affezioni della pelle.

Gli studi clinici odierni hanno infatti dimostrato l'utilità dell'elicriso nelle affezioni sia di tipo allergico che infettivo dell'apparato respiratorio, giustificata dalla presenza di OE e triterpeni (alfa amirina, acido ursolico, acido boswellico), elipirone, sitosterolo, acido caffeico. Questi principi attivi nella loro azione sinergica conferiscono alla pianta proprietà antistaminica, antinfiammatoria, espettorante e antibatterica¹³.

L'elicriso (*Helichrysum italicum*, Roth) è una pianta perenne appartenente alla famiglia delle *Asteraceae*, che si ritrova in molte zone dell'Europa meridionale. Ama i climi caldi e secchi e i luoghi rocciosi, incolti e aridi, in particolare in prossimità di aree costiere e fino a 800 metri di altitudine. In Italia è diffusa nelle regioni centro-meridionali e nelle isole.

L'infuso delle sommità fiorite favorisce l'eliminazione del catarro bronchiale, attenua gli spasmi dell'asma e le infiammazioni di origine allergica della mucosa nasale. Viene quindi utilizzato nel trattamento dell'allergia, in presenza di rinite, tosse, bronchite acuta e cronica.

OE lavanda e lavandino

Gli OE di lavanda e lavandino trovano applicazione in vari settori industriali e, grazie alle interessanti proprietà biologiche che li caratterizzano, di recente sono sempre più indagati dai ricercatori per un possibile utilizzo terapeutico.

I fiori di lavanda sono infatti conosciuti e impiegati già da millenni: gli antichi Egizi con essi preparavano unguenti e, soprattutto, pregiate essenze usate nei processi di mummificazione delle salme per le proprietà antisettiche e battericide. Anche i Greci ne apprezzavano le proprietà curative; Plinio il Vecchio (1 sec. d.C.) descrive la lavanda come una delle erbe più utilizzate per la cura delle lesioni della pelle e pomate per i massaggi.

Numerosi testi riportano, infatti, che l'OE di lavanda possiede proprietà che possono essere sfruttate nella cura di insonnia, alopecia, ansia, stress e durante i periodi post-operatori; queste proprietà terapeutiche sono sfruttabili nell'aromaterapia e in altre forme di medicina integrativa come massaggi, agopuntura e manipolazione chiropratica¹⁴.

Tuttavia, nonostante l'ampio utilizzo e la lunga tradizione d'uso, solo recentemente sono stati condotti studi scientifici ad hoc sulle attività biologiche dei vari OE del genere *Lavandula*¹⁵.

Per quanto riguarda la loro composizione chimica, questa è caratterizzata dalla presenza di terpeni (linalolo e linalil acetato) e terpenoidi (1,8-cineolo), principali responsabili non solo del caratteristico profumo, ma soprattutto delle proprietà biologiche e terapeutiche¹⁶. Studi molto recenti hanno ipotizzato il possibile uso di lavanda e lavandino nei processi fermentativi o enzimatici che coinvolgono numerosi microrganismi, specialmente i funghi filamentosi, per la produzione di antimicrobici, antiossidanti e altri bioprodotto con attività farmaceutiche e cosmetiche in grado di ampliarne gli utilizzi nel campo delle applicazioni biotecnologiche. Gli OE di lavanda e lavandino si ottengono da materiale raccolto all'epoca della fioritura (da giugno ad agosto), con distillazione in corrente di vapore.

In letteratura molti sono i lavori scientifici riguardanti la composizione degli OE delle diverse specie di *Lavandula* e dei suoi ibridi. Sono state identificate

più di 100 molecole nell'OE di lavanda vera, 60 in quelle dello spigo e 80 nell'OE di lavandino¹⁷. Ovviamente, l'enorme variabilità nella composizione dipende da fattori endogeni ed esogeni quali l'habitat, le pratiche agronomico-colturali applicate, le caratteristiche genetiche, lo stato fitosanitario, ecc.¹⁸.

Attività sedative, anestetiche e antispasmodiche sono state descritte ed attribuite a linalolo e linalil acetato. L'attività antimicrobica (antibatterica e antifungina) è stata riscontrata per linalolo, 1,8-cineolo, canfora, terpineolo¹⁹; linalolo, linalil acetato e 1,8-cineolo presentano un'ottima azione antispasmodica. Effetti neuropsichiatrici, endocrini, cardiovascolari, polmonari, renali, intestinali, epatici, ematologici, immunologici, antimicrobici, antineoplastici e antiossidanti sono stati attribuiti all'OE di lavanda e lavandino nella loro totalità. I profumi degli OE possono avere benefici psicologici (i composti inalati agiscono sul sistema limbico) e riducono gli effetti della chemioterapia (dolore, perdita di capelli e ansia)²⁰; l'olio di lavanda e di lavandino presenta proprietà antisettiche, battericide, antinfiammatorie, analgesiche, digestive e diuretiche²¹. Quello di lavanda vera sembrerebbe attivo nei confronti di *Staphylococcus aureus*, mentre quello di *L. stoechas* avrebbe azione elettiva nei confronti di *Pseudomonas* spp.

OE di Pino mugo

Il Pino mugo è una conifera appartenente alla famiglia delle Pinacee e in alcune regioni d'Italia, come per esempio la Liguria, è comunemente chiamato "Pino nero" o "Pino montano". Il Pino mugo trova le sue origini principalmente nelle regioni montuose dell'Europa centrale e meridionale, raramente si è naturalizzato altrove, in Italia lo troviamo nelle Alpi dalla zona montana a quella alpina da 1200 a 2700 metri e, raramente qua e là, nella zona dell'Appennino.

Assieme al larice è la pianta balsamica più significativa per il nostro territorio. Viene considerata una nuova e valida alternativa alle proprietà balsamiche di eucalipto e mentolo, in quanto molto ben tollerata e non irritante.

L'OE è costituito principalmente da composti terpenici (acetato di bornile), nelle foglie sono contenuti esteri, resine e quantità ridotte di glucosidi.

Le proprietà medicinali del Pino mugo sono assai preziose soprattutto per la cura di disturbi e di affezioni alle vie respiratorie, gli estratti ricavati dalle gemme e dalle foglie sono degli ottimi balsamici, antinfiammatori ed espettoranti; vengono, infatti, impiegati con notevole successo in caso di catarro bronchiale, raffreddore, influenza e bronchite. Il Pino mugo svolge un'efficace azione fluidificante delle secrezioni bronchiali, disinfetta l'intero apparato respiratorio e agisce come sedativo e calmante della tosse e degli eccessi di asma bronchiale ²².

Il Pino mugo esercita inoltre un'azione antisettica delle mucose della bocca e della gola.

ASPETTI APPLICATIVI DEGLI OE: FORMULAZIONI INNOVATIVE

L'impiego degli OE come forti alleati nella risoluzione di problematiche delle vie respiratorie è storicamente legato alla loro dispersione in una soluzione acquosa calda, che ne favorisca l'evaporazione della parte aromatica, volatile, che viene respirata. I suffumigi presentano attualmente tre problematiche principali:

- tempi lunghi del trattamento, almeno 15/20 minuti;
- rischi correlati all'utilizzo di acqua calda/bollente;
- incertezza della dose terapeutica inalata sia in termini di efficacia che di safety.

Una interessante innovazione deriva dalla evoluzione delle conoscenze nello sfruttamento delle proprietà emulsionanti/disperdenti di moderne molecole quali i polisorbati, sucroesteri, glicole propilenici e glicerolo, che permettono una più profonda miscelazione tra olio essenziale e suo veicolo (l'acqua) e favoriscono la fine nebulizzazione dei composti aromatici ed attivi delle piante di origine.

In base alla dimensione delle particelle i composti inalati si depositano in differenti aree del tratto respiratorio: minore è la grandezza delle particelle aerosolizzate, maggiore è la loro capacità di penetrazione nell'abero bronchiale. Le particelle di dimensioni 1-5 µm hanno più probabilità di raggiungere le vie aeree periferiche e gli alveoli, le particelle di dimensione 5-10 µm si depositano nelle vie aeree di grosso calibro, mentre le particelle di dimensioni superiori ai 9-10 µm si depositano prevalentemente nell'orofaringe ²³.

Si è arrivati oggi a formulazioni brevettate che stabilizzano la presenza degli oli nella base acquosa, rendendoli meglio dispersi e quindi più efficaci nel meccanismo di evaporazione della parte volatile ed attiva attraverso i dispositivi aerosol.

Dette formulazioni presentano notevoli vantaggi in quanto permettono di:

- essere utilizzate con ogni tipologia di aerosol;
- garantire la corretta posologia in termini di efficacia e safety;
- ridurre i tempi di somministrazione entro i 10 minuti.

CLINICA

Il mix di OE sopra descritti vanta proprietà antinfiammatorie, espettoranti, antibatteriche, antifungine, sedative, antispasmodiche e balsamiche, e quindi forte è il razionale per un utilizzo nelle patologie delle vie respiratorie.

In letteratura sono già descritti studi ad esempio relativi all'OE di lavanda con azione modicamente antibatterica, dimostrata in vitro e rivolta soprattutto contro i germi gram+ aerobi, che può essere batteriostatica e, a più alte concentrazioni, anche battericida.

Uno studio in vitro ²⁴ ha valutato l'effetto dell'OE di lavanda su *Tricophyton mantagrophytes* e su *Tricophyton rubrum* coltivati su agar. In particolare si è visto che il suddetto OE uccide i conidi, inibisce la germinazione e ostacola l'elongazione delle ife fungine alla dose minima di 40 microgrammi/ml.

Un ulteriore studio in vitro ha esaminato l'azione dell'OE di lavanda sulla *Candida albicans*. Si è visto che il suddetto olio inibiva la crescita dei vari ceppi di *Candida* con MIC (vol./vol.) di 1,04% su prelievi orofaringei. Il linalolo era più efficace dell'olio in toto, con MIC di 0,29 su prelievi orofaringei. Il linalile acetato era pressoché inattivo. L'olio di lavanda al 2% distruggeva tutti i ceppi di *Candida* entro 15 minuti, mentre il linalolo allo 0,5% li distruggeva tutti entro 30 secondi. L'OE di lavanda e il linalolo inibivano la formazione dei microtubuli e l'allungamento delle ife fungine da parte della *Candida* a basse concentrazioni, mentre a concentrazioni più elevate distruggevano le cellule micetiche ¹⁵.

I derivati terpenici quali mentolo ed eucaliptolo trovano

un ampio impiego nel trattamento delle patologie delle alte e basse vie respiratorie.

Il loro effetto è documentato da evidenze scientifiche che negli ultimi anni si stanno rafforzando.

Nel 1998 Juergens²⁵ ha individuato uno dei possibili meccanismi d'azione dell'1,8-cineolo, un monoterpene naturale, meglio noto come eucaliptolo, evidenziando come gli effetti positivi fossero riconducibili alla capacità di inibire la produzione di citochine. L'eucaliptolo è solitamente raccomandato per il trattamento dei sintomi delle vie respiratorie correlati a esacerbazioni infettive. Una recente review²⁶ riporta le evidenze dell'attività antiossidante e antinfiammatoria dell'eucaliptolo che sono state dimostrate in numerosi studi pre-clinici e la sua azione mucoattiva e antibroncospastica emersa dai trials clinici. I dati sembrano deporre a favore di un trattamento a lungo termine con eucaliptolo nella prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO e nel miglior controllo dell'asma.

Anche il mentolo trova un consolidato impiego nelle patologie delle vie respiratorie: esplica una sensazione di freschezza sulle mucose perché interagisce con recettori sensibili alla temperatura o termocettori (ad es. TRP, *Transient Receptor Potential Channels*). L'attivazione dei recettori del freddo porta a numerosi effetti positivi:

1. aumenta la sensazione di pervietà delle vie aeree (flusso nasale);
2. riduce la sensazione di disturbo respiratorio o dispnea;
3. risulta anti-tussivo a basse concentrazioni.

Queste considerazioni trovano conferma in recenti studi scientifici che indagano sul rapporto fra mentolo e recettori-canale. L'apparato respiratorio è caratterizzato da una densa rete di fibre sensitive distribuite dal naso ai piccoli bronchi. Un sottogruppo di tali fibre sono caratterizzate dalla sintesi e dal rilascio dai terminali centrali e periferici di neuropeptidi pro-infiammatori che causano infiammazione neurogenica. L'attivazione di tali canali, nei neuroni sensitivi primari, a livello dell'apparato respiratorio, induce inoltre irritazione e risposte riflesse protettive. Studi condotti in modelli animali²⁷ hanno dimostrato che l'infiammazione neurogenica, indotta da attivazione dei canali TRP (in particolare da TRPV1, TRPA1 e TRPM8), contri-

buisce ad una serie di patologie infiammatorie delle vie aeree, come asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e tosse.

Il mentolo agisce sopprimendo la reattività del riflesso laringeo riducendo l'irritazione dovuta alla sensitivizzazione delle fibre C laringee²⁸, sopprime la tosse indotta da capsaicina²⁹ e quella da acido citrico intervenendo a livello dei canali TRPM8³⁰.

CONCLUSIONI

Gli OE sono potenti alleati in natura per la cura delle patologie delle alte e basse vie respiratorie. Le nuove tecnologie consentono una fine ed ottimale miscelazione degli oli essenziali puri nelle formulazioni per aerosol: tali innovazioni permettono utilizzi di principi attivi notoriamente efficaci, di origine naturale e non di sintesi, con buon profilo di safety, che quindi possono trovare indicazione anche in ambito pediatrico.

Bibliografia

- 1 Bruni A. *Farmacognosia generale e applicata*. Piccin 1999.
- 2 Valussi M. *Il grande manuale dell'aromaterapia. Fondamenti di scienza degli oli essenziali*. Tecniche Nuove 2013.
- 3 Husnu Can Baser K, Buchbauer G. *Handbook of essential oils: science, technology, and applications*. II ed. CRC Press 2015.
- 4 Tisserand R, Young R. *Essential oil safety: a guide for health care professionals*. Elsevier Health Sciences 2014.
- 5 Talapatra SK, Talapatra B. *Chemistry of plant natural products: stereochemistry, conformation, synthesis, biology, and medicine*. Springer 2015.
- 6 Maugini E, Maleci Bini L, Mariotti Lippi M. *Manuale di botanica farmaceutica*. Piccin 2006.
- 7 Artico M, Castano A, Cataldi M, et al. *Anatomia umana. Principi*. Edi. Ermes 2006.
- 8 Stanfield C, Germann W. *Fisiologia*. Edises 2009.
- 9 Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. *Antibiotics for acute bronchitis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD000245.
- 10 Camporese A. *Oli essenziali e malattie infettive*. Tecniche Nuove 1998.
- 11 Saraswathy GR, Sathya R, Anbu J, et al. *Antitussive medicinal herbs - an update review*. *Int J Pharm Sci Drug Res* 2014;6:12-9.
- 12 Fabio A, Cermelli C, Fabio G, et al. *Screening of the antibacterial effects of a variety of essential oils on microorganisms responsible for respiratory infections*. *Phytother Res* 2007;21:374-7.
- 13 Voltolina G. *Elicriso (Helichrysum italicum (Roth) G. Don)*. Piante officinali 2001.
- 14 Weller RB, Hunter HJA, Mann MW. *Clinical dermatology*. John Wiley & Sons 2015.
- 15 D'Auria FD, Tecca M, Strippoli V, et al. *Antifungal activity of*

- Lavandula angustifolia* essential oil against *Candida albicans* yeast and mycelial form. *Med Mycol* 2005;43:391-6.
- ¹⁶ Lesage-Meessen L, Bou M, Sigoillot JC, et al. Essential oils and distilled straws of lavender and lavandin: a review of current use and potential application in white biotechnology. *Appl Microbiol Biotechnol* 2015;99:3375-85.
- ¹⁷ Harborne JB, Williams CA. *Phytochemistry of the genus Lavandula*. In: Lis-Balchin M, editor. *Lavender. The Genus Lavandula*. CRC Press 2002.
- ¹⁸ Iriti M, Colnaghi G, Chemat F, et al. *Histo-cytochemistry and scanning electron microscopy of lavender glandular trichomes following conventional and microwave-assisted hydrodistillation of essential oils: a comparative study*. *Flavour Fragr J* 2006;21:704-12.
- ¹⁹ Angioni A, Barra A, Coroneo V, et al. *Chemical composition, seasonal variability, and antifungal activity of Lavandula stoechas L. ssp. stoechas essential oils from stem/leaves and flowers*. *J Agric Food Chem* 2006;54:4364-70.
- ²⁰ Lis-Balchin M. *Lavender: the Genus Lavandula*. CRC Press 2002.
- ²¹ Chu CJ, Kemper KJ. *Lavender (Lavandula spp.)*. The Longwood Herbal Task Force (<http://www.mcp.edu/herbal/>) and The Center for Holistic Pediatric Education and Research (<http://www.childrenshospital.org/holistic/>) 2001.
- ²² Valnet J. *Cura delle malattie con le essenze delle piante*. Aldo Martello Editore Giunti 1989.
- ²³ Peroni DG. *Ruolo della terapia aerosolica e dell'irrigazione nasale nel trattamento delle patologie allergiche respiratorie in età pediatrica*. *Il Medico Pediatra* 2017;(1):29-36.
- ²⁴ Tullio V, Scalas D, Mandras N. *Microbiologia degli oli essenziali nelle infezioni fungine*. In: *Oli essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente*. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2015.
- ²⁵ Juergens UR, Stöber M, Vetter H. *Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1,8 cineole) in human blood monocytes in vitro*. *Eur J Med Res* 1998;3:508-10.
- ²⁶ Juergens UR. *Anti-inflammatory properties of the monoterpene 1,8 cineole: current evidence for co-medication in inflammatory airways diseases*. *Drug Res* 2014;64:638-46.
- ²⁷ Pedretti P. *Ruolo dei canali ionici nelle patologie infiammatorie dolorose*. Università di Firenze, Dottorato di Ricerca 2011-2013.
- ²⁸ Liu BY, Lin YJ, Lee HF, et al. *Menthol suppresses laryngeal C-fiber hypersensitivity to cigarette smoke in a rat model of gastroesophageal reflux disease: the role of TRPM8*. *J Appl Physiol* (1985) 2015;118:635-45.
- ²⁹ Millqvist E, Ternesten-Hasséus E, Bende M. *Inhalation of menthol reduces capsaicin cough sensitivity and influences inspiratory flows in chronic cough*. *Respir Med* 2013;107:433-8.
- ³⁰ Plevkova J, Kollarik M, Poliacek I, et al. *The role of trigeminal nasal TRM8-expressing afferent neurons in the antitussive effect of menthol*. *J Appl Physiol* 2013;115:268-74.