

## Valutazione clinica controllata eseguita su pazienti di sesso femminile con diagnosi di astenia psico-fisica trattati con una forma altamente biodisponibile di *Panax ginseng*\*



F. Di Pierro

F. DI PIERRO<sup>1</sup>  
G. MARRI<sup>2</sup>  
G. MARCHINI<sup>3</sup>  
A. BONETTA<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Direzione Scientifica, Velleja Reserach, Pontenure (PC)

<sup>2</sup> Membro del Direttivo Scuola Nazionale Medicina degli Stili di Vita, Roma

<sup>3</sup> ASL Roma;

<sup>4</sup> Reparto Radioterapia, Ospedale di Cremona

### Introduzione

Il termine astenia deriva dal greco "astenos", ossia privo di forza. È quello stato di sensazione soggettiva di stanchezza generalmente dovuto ad un carico eccessivo di natura psico-fisica, sforzi prolungati, malattie infettive. Questa condizione è piuttosto frequente e va differenziata da altre forme di astenia secondaria a malattie organiche (anemia da carenza di ferro, malattia endocrina, insufficienza ipofisaria o delle ghiandole surrenali, forme neoplastiche) o terapia medica (chemio e radioterapia). Molto spesso, nel caso di astenia primaria, la causa è da ricercarsi in una depressione (lieve/moderata). Spesso infatti alla comparsa di una sindrome mista ansioso-depressiva i soggetti tendono ad diventare "stanchi" e abulici (1). Che sia primaria o secondaria ad altri disordini, l'astenia psico-fisica viene affrontata da un punto di vista terapeutico ricorrendo all'utilizzo di preparati "salini ipotonici o isotonici" (nel caso di astenia "temporanea" da eccessiva sudorazione) oppure, non necessariamente in situazioni di astenia da eccessiva sudorazione, multivitaminici, spesso arricchiti con oligoelementi, oppure con terapie a base di ferro, aminoacidi o, infine, ricorrendo a rimedi tipici della *folk medicine* (2). Questi ultimi corrispondono ai comuni rimedi erballi a contenuto in me-

tilxantine (*Cola nitida*, *Paullinia sorbilis*, *Ilex paraguayensis*, ecc.) o con potenziali caratteristiche immunomodulanti (Echinacea spp., *Uncaria tomentosa*, *Astragalus membranaceus*, ecc.) o adattogene (*Panax ginseng*, *Eleuterococcus senticosus*, *Rhodiola rosea*, ecc.). In taluni casi, quando l'astenia appare con certezza legata ad una sindrome ansioso-depressiva, si ricorre all'impiego di derivati estrattivi come la Kava-kava o l'*Hypericum perforatum* associati o meno a terapie a base di magnesio (forme organiche o amino-chelate ad elevata biodisponibilità orale) e vitamina B6. Almeno per quanto concerne l'impiego di derivati erballi, anche ad elevato tenore di standardizzazione, i risultati clinici di tali approcci sono spesso contraddittori. Questo appare, almeno in parte, legato alla scarsa biodisponibilità orale di cui tali derivati estrattivi sono caratterizzati. Il basso profilo di biodisponibilità orale è descritto in letteratura essere soprattutto a carico di derivati caratterizzati dalla presenza di matrici essenzialmente a natura polifenolica. In realtà anche le strutture saponiniche, come ad esempio quelle caratterizzanti alcuni tra i più noti derivati fitoterapici inquadriati come adattogeni, presentano note di incompleta biodisponibilità orale (3). Questa può essere superata mediante la veicolazione dei derivati estrattivi in forma fitosomiale, ricorrendo cioè all'impiego di un vettore fosfolipidico (lipofilo) tramite il quale il principio attivo viene veicolato attraverso la mucosa intestinale dalle strutture micellari costituite da acidi colici e taurocolici (bile) e, attraverso la circolazione plasmatica, dalla veicolazione via chilomicroni (4).

\* Monoselect Panax (PharmaExtracta, Pontenure, PC)

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Proprio per verificare questa ipotesi abbiamo saggiato la resa farmacoclinica, in pazienti di sesso femminile con diagnosi di astenia psico-fisica, di un estratto di *Panax ginseng* CA Meyer altamente standardizzato e titolato in ginsenosidi (7% titolo HPLC, 14% titolo spettrofotometrico) con un rapporto interno tra Rg1 e Rb1 di 1:1,5 (G115) complessato in solvente aprotico con una distearoilfosfatidilcolina pura estratta da *Glycine max* (soia alimentare).

#### **Estratto altamente standardizzato di *Panax ginseng***

Il *Panax ginseng* (ginseng) è una pianta perenne, appartenente alla famiglia delle Araliaceae, che cresce spontaneamente in Cina, Giappone, Corea e Siberia meridionale. Il nome *panax* viene dal greco "panacea" (= che cura tutti i mali) e deriva dalla antica convinzione che questa pianta fosse un potente rimedio dalle possibilità terapeutiche praticamente illimitate. I principi attivi contenuti nel ginseng sono riconducibili ad una classe chimica ben nota: i ginsenosidi (strutturalmente: saponine), attualmente identificati in numero di 15.

I 15 ginsenosidi attualmente noti, sono costituiti da una sapogenina, che può essere l'acido oleanolico, il protopanaxadiolo o il protopanaxatriolo, e da un residuo oligosaccaridico in cui sono contenuti glucosio, arabinosio, ramnosio e xilosio. I ginsenosidi espletano le loro proprietà farmacologiche agendo sul sistema fisiologicamente deputato a mettere l'uomo nella condizione di far fronte a situazioni di pericolo, di sforzo e di difficoltà ambientale: l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Grazie a questa proprietà, i ginsenosidi influenzano la secrezione di: glucocorticoidi, mineralcorticoidi e catecolamine. Per questo motivo, nel 1950, il farmacologo russo Brekhman coniò per il ginseng il termine di "adattogeno" con il quale si indica una sostanza capace di aumentare la resistenza alle situazioni di stress, comprese quelle patologiche. La reale efficacia del ginseng è stata dimostrata sia in studi sperimentali sull'animale da laboratorio che in studi clinici eseguiti anche in doppio cieco sull'uomo. I risultati di tali sperimentazioni evidenziano che, durante le situazioni di stress, il ginseng riduce il consumo di ossigeno, il metabolismo muscolare, la frequenza cardiaca, i tempi di recupero e i tempi di reazione (5). Non è comunque soltanto lo stress ad essere efficacemente affrontato ricorrendo all'estratto di ginseng. Esistono infatti alcuni studi evidenzianti le proprietà anti-depressive di tale rimedio la cui efficacia sull'animale da esperimento risulterebbe comparabile a quella dei farmaci di controllo.

#### **Il perché della forma fitosomiale**

Nel tentativo di risolvere il problema della scarsa biodisponibilità orale di determinati composti di derivazione estrattiva, si è cominciato a studiare la possibilità di complessare tali derivati con "carrier", in particolare con quel-

li a natura lipofila. Infatti, dal momento che l'assorbimento della maggior parte dei composti nel tratto gastroenterico avviene attraverso processi di assorbimento passivo, l'assorbimento stesso è favorito quando il composto è in forma lipofila.

Partendo da questa semplice evidenza farmacocinetica e in considerazione della straordinaria affinità chimica esistente tra i fosfolipidi naturalmente presenti nelle matrici vegetali e la maggior parte dei principi attivi di origine botanica, i polifenoli in particolare, è stato studiato, sviluppato ed introdotto il concetto di fitosoma.

Il fitosoma è una struttura chimica determinata dall'interazione stoichiometrica, in solvente aprotico, di una frazione polifenolica o saponinica pura e standardizzata, con una matrice fosfolipidica estratta dalla soia.

Sulla base delle sue caratteristiche (chimico-fisiche, spettroscopiche e biologiche) questo complesso può essere considerato una nuova entità che sostanzialmente migliora la biodisponibilità orale del principio attivo. Tutti i fitosomi sono prodotti lipofili con un punto di fusione ben definito e differente da quello dei due componenti individuali; sono facilmente solubili in solventi aprotici e nei grassi, sono insolubili in acqua (ma idrodispersibili) ed instabili in alcool ed in DMSO.

Quando ne si tenta l'idrodispersione, il fitosoma assume una particolare forma micellare che ricorda quella del liposoma, ma con questa esibisce concettualmente, e praticamente, alcune differenze fondamentali: nel liposoma il principio attivo è dissolto nella cavità della micella o negli strati della membrana della micella stessa e il rapporto tra *carrier* e principio attivo è circa 100:1; nel fitosoma, al contrario, il principio attivo è parte integrante della membrana essendo ancorato attraverso legami chimici alla testa polare dei fosfolipidi con i quali è in rapporto molare 1:1 (Fig. 1).

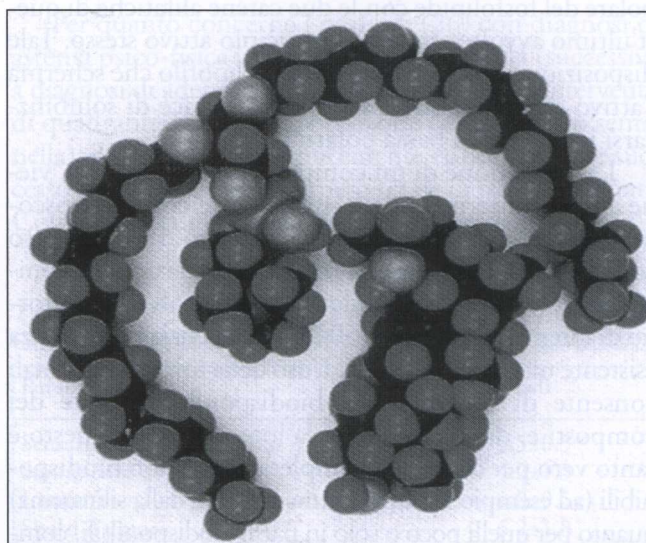


Fig. 1 - Struttura fitosomiale tramite visualizzazione in computer-chemistry.

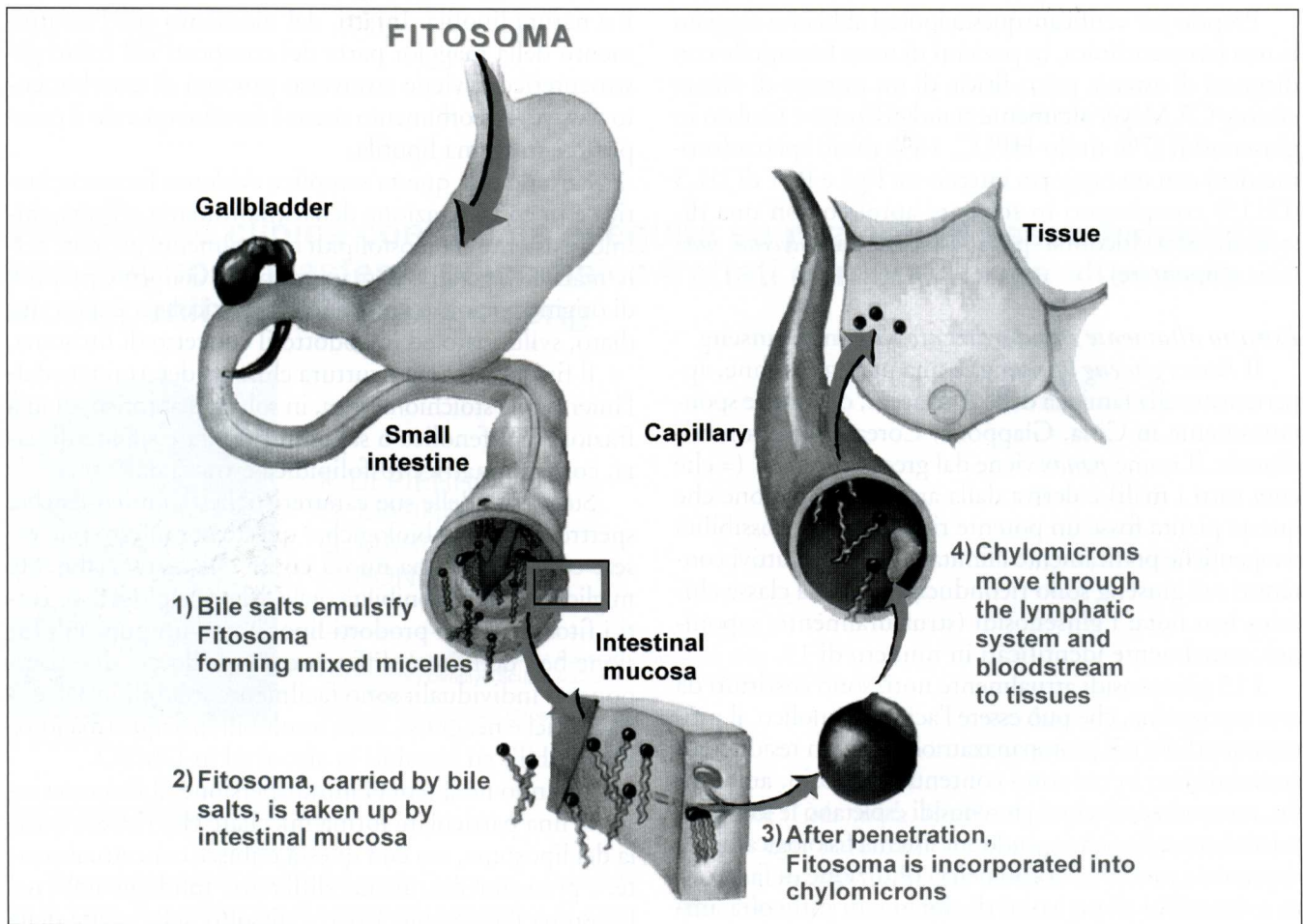


Fig. 2 - Assorbimento delle forme fitosomiali: ipotesi di meccanismo d'azione.

Come si può osservare dall'analisi degli spettri NMR, dove i profili protonici del fitosoma e dei suoi due componenti isolati sono molto differenti, nel fitosoma ha luogo un'interazione tra il principio attivo e la testa polare del fosfolipide con le due catene alifatiche di quest'ultimo avvolte attorno al principio attivo stesso. Tale disposizione produce un involucro lipofilo che scherma l'attivo stesso e rende il complesso capace di solubilizzarsi in solventi a bassa polarità.

La formazione di un complesso vero e proprio, viene anche confermata dalle analisi fatte con spettroscopia IR effettuate comparando lo spettro del complesso con lo spettro della miscela meccanica dei suoi due componenti: lo *shift* osservabile tra i due profili nell'intorno di lunghezza d'onda 1750-1600 evidenzia la differenza esistente tra i due formulati. L'uso delle forme fitosomiali consente di migliorare la biodisponibilità orale dei composti e, di conseguenza, la loro efficacia. Questo è tanto vero per composti completamente non biodisponibili (ad esempio la silibina pura ottenuta dalla silimarina) quanto per quelli poco o solo in parte biodisponibili, composti cioè la cui biodisponibilità può, in linea teorica, es-

sere migliorata (praticamente la stragrande maggioranza degli estratti standardizzati). Infatti, come evidenziato da numerose sperimentazioni fatte con i diversi fitosomi disponibili, a parità di dosaggio il picco plasmatico del principio attivo non è mai meno di tre volte più alto nel caso di somministrazione della forma fitosomiale rispetto alla forma non fitosomiale (6). Ed è proprio la magnitudine di tali picchi di assorbimento plasmatico che permette l'ottenimento di risultati farmacologici di grande evidenza. Pur essendo piuttosto difficile delineare con sicurezza il meccanismo d'azione dei fitosomi attraverso il quale la biodisponibilità dei principi e delle frazioni attive verrebbe così grandemente incrementata, sulla base di alcuni studi eseguiti recentemente è possibile ipotizzare un meccanismo d'azione che spieghi il dato biologico di efficacia. Dopo somministrazione orale di un derivato botanico in forma di fitosoma, il complesso, superata la barriera gastrica, raggiunge l'intestino tenue dove è sottoposto ad un processo di emulsificazione e micellazione dovuto all'interazione con i sali biliari. In tale forma il fitosoma, penetrato attraverso la mucosa intestinale, viene incorporato nei chilomicroni per

