



SITOX

20° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Sostanze
di origine naturale:
farmaci, veleni o entrambi**

BOLOGNA 25-26-27 Ottobre 2021

www.sitox.org

Mini simposio SITOX - 27 Ottobre 2021

L'essenza del pericolo: alla scoperta degli oli aromatici.

Dr. Simone Sartori



Caratteristiche e proprietà farmacologiche
degli oli essenziali e i loro usi nella storia:
dalle tombe dei faraoni alla produzione di amfetamine

Le essenze nella storia

Il nome «*essenziale*» attribuito al medico-alchimista **Paracelso**, che nel XVI secolo parlò di «**quintessenza**», indicando la componente finale presente nel miscuglio estratto da una pianta.



Primi utilizzi testimoniati risalgono all'Antico Egitto (4500 a.C.): **Anfore** nelle tombe faraoniche contenenti oli essenziali (tomba di Tutankhamon risalente al 1323 a.C).

Reperti ritrovati in tutte le culture conosciute:

- Medio Oriente (3500 a.C.) → Primo manuale sull'utilizzo di alcuni estratti (arancia, zenzero ecc).
- Cina (2800-2700 a.C.) → Teofrasto descrive un prodotto dal nome 'megaleion' a base di mirra per la cura delle ferite.
- Americhe (1500 a.C.) →
- Grecia (300 a.C.) →
- Impero Romano (150 d.C.) → Olio di trementina a scopo cosmetico per colorare e aromatizzare le urine.
- Arabi (900-1000 d.C.) → Distillazione = oli purissimi

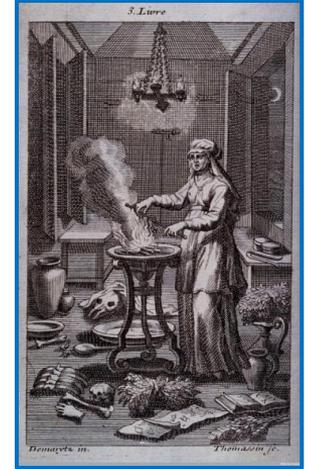




A partire dal **Medioevo** le piante aromatiche iniziano ad assumere ruoli associati alla magia e alla **stregoneria**.

Con l'affermarsi del **Cristianesimo**, ritorno all'utilizzo durante **riti religiosi** (oleoresine).

1413, Europa, epidemia di **peste**:
Quattro ladri dalla Francia cominciarono a derubare gli appestati, risultando illesi alla “morte nera”.



Utilizzarono lo stratagemma di ricoprirsi con essenze provenienti da erbe aromatiche come **rosmarino**, **chiodi di garofano** ed altre con proprietà antisettiche in un prodotto conosciuto come “**olio dei ladruncoli**” (99.6% batteri, studio Weber University).

Testimonianze riportate durante il **Rinascimento** e la **rivoluzione francese**:
forte popolarità ottenuta dall'**aromaterapia** e dai profumi in **cosmetica**.



Nel corso del **secolo scorso**, per il **progresso** in ambito **chimico e farmaceutico**,
l'utilizzo degli oli essenziali è stato messo **in ombra**
(industrializzazione e costo proibitivo dei prodotti naturali).

Nell'**epoca moderna**, sempre più si sta riaffermando l'utilizzo della **fitoterapia**
come medicina non convenzionale, con un mercato fortemente competitivo
nei confronti dei prodotti farmaceutici.

Classificazione antica

1. Metaboliti **primari** → carboidrati, lipidi, proteine.
2. Metaboliti **secondari** → flavonoidi, saponine, resine ed essenze.

Oggi in disuso poiché sappiamo che **tutte le componenti** vegetali possono avere **attività biologiche**.

Classificazione delle componenti

- **Essenze** → insieme dei costituenti chimici presenti negli organuli della pianta nei distretti di sintesi, raccolta e secrezione.
- **Olio essenziale** → costituenti chimici una volta estratti dalla pianta.

Quali piante?

Le essenze sono abbondanti in particolar modo nelle seguenti famiglie botaniche:

- **Apiaceae** (Umbrelliferae) → Angelica, Carota.
- **Asteraceae** → Arnica, Calendula, Camomilla, Tarassaco.
- **Cupressaceae** → Cipresso, Sequoia, Thuja.
- **Geraniaceae** → Geranio.
- **Lamiaceae** → Lavanda, Origano, Melissa, Menta, Rosmarino, Salvia, Timo.
- **Lauraceae** → Alloro, Canfora, Cannella.
- **Myrtaceae** → Eucalipto, Chiodi di garofano, Melaleuca, Mirto.
- **Verbenaceae** → Verbena.



Funzioni delle essenze

- Attrarre insetti pronubi (ormonale).
- Antagonismo competitivo alla germinazione.
- Antibatteriche e antifungine.
- Disinfestanti (ormonale).
- Cicatrizzanti.
- Sapore sgradevole (erbivori).



Potenziale **tossicità** su animali (uomo).

Alcuni oli essenziali...

- Abete
- Aglio
- Amamelide
- Angelica
- Anice
- Anice stellato
- Arancio
- Arancio amaro
- Artemisia
- Assenzio
- Asperula
- Balsamo del Perù
- Balsamo del Tolù
- Basilico
- Bergamotto
- Boswellia
- Cajeput
- Calamo aromatico
- Camomilla
- Camomilla romana
- Canfora
- Cannella di Ceylon
- Cardamomo
- Carota
- Carvi
- Chenopodio
- Chiodo di garofano
- Cipolla
- Cipresso
- Citronella
- Citronella di Ceylon
- Cipresso
- Coriandolo
- Cumino
- Curcuma
- Dragoncello
- Drosera
- Echinacea
- Elicriso
- Eucalipto
- Finocchio
- Geranio
- Gaultheria
- Ginepro
- Guaiaco
- Issopo
- Lavanda
- Limone
- Liquirizia
- Maggiorana
- Melaleuca
- Mandarino
- Melissa
- Menta piperita
- Menta romana
- Mirra
- Niaouli
- Noce moscata
- Origano
- Patchouli
- Peperoncino
- Pimpinella
- Pino
- Pompelmo
- Prezzemolo
- Ravensara
- Rosa
- Rosmarino
- Ruta
- Salvia
- Sandalo
- Santolina
- Santoreggia
- Sassofrasso
- Sedano
- Solidago
- Timo
- Trementina
- Tuia
- Verbena odorosa
- Zenzero
- Ylang-Ylang



Rischi

- Sebbene le essenze abbiano effetti farmacologici sfruttati in medicina e fitoterapia, gli oli essenziali per la loro concentrazione e formulazione (alcol etilico e olio vegetale) sono potenzialmente pericolosi con effetti tossici ancora oggi non conosciuti completamente.
- Privi di adulterazioni arrivano al 100% di principio attivo → rischio **letalità a bassi dosaggi** → **Basso IT**.
- Oggi sono commercializzati prodotti contenenti miscele di molteplici oli essenziali (oltre 30 componenti). La tossicità può così considerarsi aumentata a causa delle **sinergie** tra molecole; i loro effetti tuttavia non possono essere sempre prevedibili.
- Ulteriore rischio è dovuto alla **facile reperibilità** di questi prodotti tramite acquisto in negozi specializzati o sul mercato on-line.
- Non sempre l'acquisto su diversi canali permette di verificare che la **preparazione** avvenga in maniera **controllata** da un farmacista specializzato.



Tossicità (DL50)

- >5 g/Kg → Camomilla, Citronella, Lavanda, Maggiorana.
- 2-5 g/kg → Anice, Eucalipto, Chiodo di garofano.
- 1-2 g/kg → Basilico, Origano, Melaleuca, Wintergreen.
- ★ • <1 g/kg → Chenopodio, Canfora, Tuja, Menta romana.



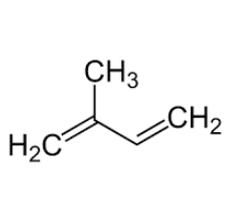
- tossicità



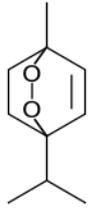
+ tossicità

OLIO ESSENZIALE = ALTISSIMA CONCENTRAZIONE
Bastano **pochi ml in eccesso** per avere **intossicazioni severe**

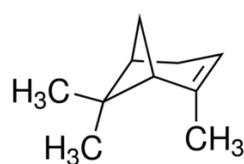
Idrocarburi monoterprenici



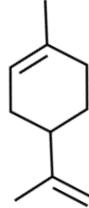
Isoprene



Ascaridolo

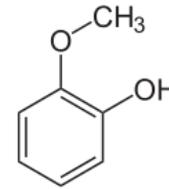


Pinene

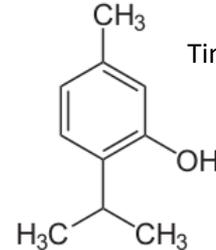


Limonene

Fenoli



Guaiacolo



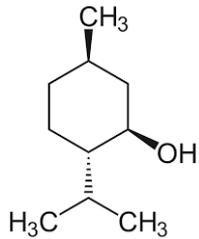
Timolo

Ossidi

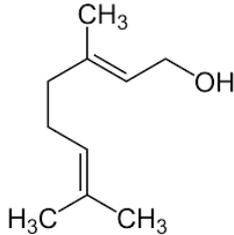


Eucaliptolo

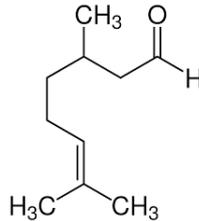
Alcoli



Mentolo

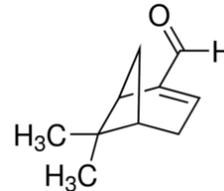


Geraniolo

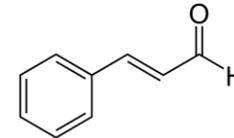


Mirtenale

Aldeidi

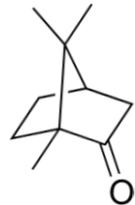


Citronellale



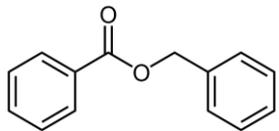
Cinnamaldehyde

Chetoni

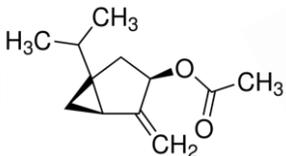


Canfora

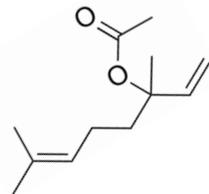
Esteri



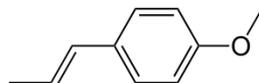
Benzoato di benzile



Trans-sabinil-acetato

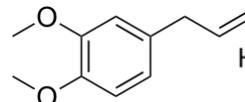


Linalil-acetato

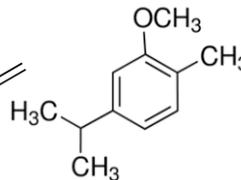


Anetolo

Eteri

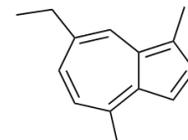


Metil-eugenolo



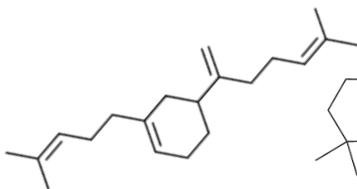
Metil-timolo

Sesquiterpeni

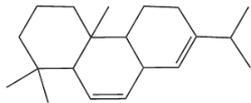


Camazulene

Diterpeni

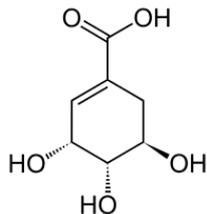


Canforene

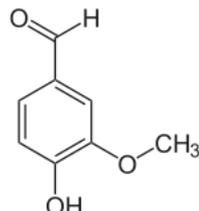


Cupressene

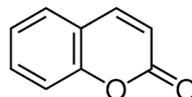
Fenil-propanoidi



A. Shikimico

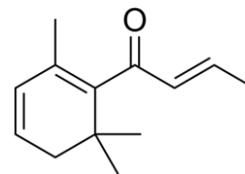


Vanillina



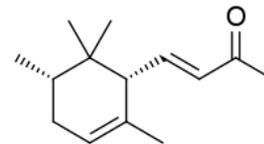
Cumarina

Norisoprenoidi



Damascenone

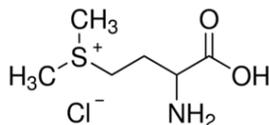
Ironi



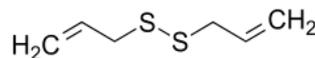
α -Irene

Composti solforosi

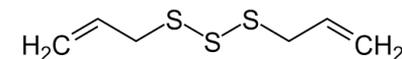
Metilmetionina
bromuro solfato



Allile disolfuro



Allile trisolfuro



Tossicità

- I **fenoli** e **aldeidi** sono più o meno **caustici** (es. cannella, aglio) e possono provocare fenomeni di **irritazione** renale e lesioni alle mucose del tubo digerente.
- Alcuni **chetoni** si caratterizzano per uno spiccato **neurotropismo** e per una loro tendenza ad accumularsi nell'organismo.
- **Lattoni sesquiterpenici** sono **allergizzanti**.
- Alcune componenti sono **fotosensibilizzanti** (es. ombrellifere, bergamotto).
- I **terpeni** sono **irritanti** per la pelle e le mucose.
- Alcuni **esteri** sono **stupefacenti** a dosi molto elevate.



Tossicità

- **Assorbimento:** gli oli essenziali sono altamente lipofili e penetrano con facilità le membrane e cute → applicazioni di creme, gel o immersioni in soluzioni con olio.
- Buon **passaggio** in BEE, placenta e latte.
- **Tossicità** per dosaggi sovra-terapeutici a livello **epatico** e **renale**.
- **Interferenze con citocromi P450** e aumento del danno da parte di classi farmacologiche (es. FANS, cortisonici) e aggravamento patologie (es. favismo...).

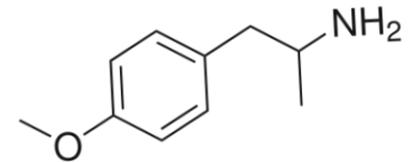
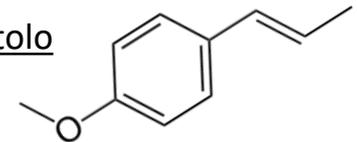


ANICE & ANICE STELLATO

- Ricavato dai semi di *Pimpinella anisum* e dai follicoli (frutti) e semi di *Illicium verum*.
- Maggior costituente è **anetolo**, etere insaturo (espettorante, carminativo, digestivo e antidiarroico).
- Tossicità per **ingestione**.
- A **dosi elevate**: torpori muscolari, diminuzione della frequenza respiratoria, analgesia con senso di euforia. Occasionalmente crisi tonico-cloniche.
- **Possibile** utilizzo (insieme a **finocchio**, *Foeniculum vulgare*) nella produzione di **sostanze d'abuso** → p-metossiamfetamina (PMA). ★



Anetolo



p-metossiamfetamina

CANFORA

- Estratto da *Cinnamomum camphora*.
- Chetone monoterpenco (ossidazione pinene → **D(+)-Canfora.**)
- Rapidamente assorbito dal tratto gastroenterico e altamente **liposolubile** (BEE, placenta).
- Esteso metabolismo di primo passaggio.
- Idrolizzato → glucuronato → metaboliti inattivi
- Eliminazione renale.



- Intossicazioni per: **ingestione**, **inalazione** e somministrazione **nasale**.

FORMULAZIONI:

1. rimedi per raffreddamento (5%)
2. linimenti per muscoli e articolazioni (olio canforato 20%, canfora fenica)
3. antitarme, antisettico (spirito canforato 10%)

- **Dose tossica** → **30 mg/Kg**,
- **Dose letale** → **1 gr.**

- Esempi dose tossica per 10 Kg di peso:
 - 300 mg di canfora solida, 2.8 ml al 10%
 - 6,4 ml di unguento al 4,8%,
 - 7,6 ml di crema al 4%.



- **Sintomi acuti** (30-90 min): nausea, vomito, cefalea, agitazione, convulsioni (anche sintomo isolato).
- Il meccanismo della **neurotossicità** è incerto (plausibile inibizione della respirazione cellulare).
- **Epatotossicità** nei **bambini** per immaturità dei sistemi enzimatici. (segnalata S. di Reye).
- Per esposizione **respiratoria** o cutanea, segni di irritazione locale (tosse, eritemi).



CHIODI DI GAROFANO

- Estratto di *Syzygium aromaticum* (nota anche come *Eugenia caryophyllata*).
- Principale componente è il fenolo **eugenolo**.
- Scarse informazioni sulla sua tossicità e sul metabolismo (intermedio reattivo → danno ossidativo?).
- **Neurotossicità** periferica e centrale.
- **Ingestione (1-2 cucchiaini)**: depressione SNC, acidosi metabolica ed **epatotossicità**.
- Segnalata tossicità per **contatto cutaneo** (anestesia e anidrosi).
- Se **fumato**: segnalate emottisi, tracheo-bronchiti.



EUCALIPTO

- Estratto da più di 500 delle 700 specie del genere *Eucalyptus*, (più utilizzato *E. globulus*).
- Usato nelle preparazioni da banco per le patologie respiratorie (effetto antinfiammatorio).
- Maggior componente (70%) è **eucaliptolo** (o **1,8-cineolo**) → terpene monociclico.
- Rapidamente assorbito a livello cutaneo (picco 18 min) e a livello G-E.
- Ossidato a idrossi-cineolo → glucuronazione → eliminazione.



- Dose tossica: **5 ml (1 cucchiaino)** tossicità severa.
- Meccanismo: sconosciuto.
- **Sintomi:** Pirosi, vomito, vertigini, cefalea, atassia, miosi, depressione respiratoria, **convulsioni**. Può avvenire anche rapida **depressione del SNC**.
- **Induttore enzimatico:** possibili effetti su terapia in cronico (barbiturici, amfetamine).
- In animale ad **alte dosi** è risultato **ipoglicemizzante:** attenzione a terapia con ADO.



LAVANDA



- Distillato derivato dai **fiori** e **foglie** del genere *Lavandula*.
- Usato come **agente topico** assorbito rapidamente dalla cute (picco a 20 min dall'applicazione).
- **Linalolo, acetato di linalile e β -cariofillene** sono i maggiori componenti, altamente reattivi.
- Attraversata l'epidermide forma **addotti** con le proteine \rightarrow influenza la **cascata immunomodulatoria**.

- Gli addotti si ossidano con l'aria → sulla cute possono dare **sensibilizzazione e dermatiti** da contatto.
- **Effetto estrogenico e antiandrogenico** con possibile ginecomastia in età prepuberale (applicazione dermica).
- In commercio capsule di olio essenziale ad uso sedativo
- **Sintomatologia ingestione:** nausea, vomito, diarrea, cefalea, costipazione, confusione e depressione SNC.



POLEGGIO (MENTA ROMANA)

- Estratto da *Mentha pulegium*.
- Componenti principali sono il **pulegone** [monoterpene, R(+)>>S(-)], e il **mentolo** (terpenoide alcol derivato).
- Viene usato come abortivo (contrazioni uterine) e nei disturbi gastroenterici, rapidamente assorbito per os.
- **R(+)-pulegone** metabolizzato (CYP450) in metaboliti attivi come **cresolo** e **piperitone** (fortemente **irritanti**), e **metofurano** che è responsabile del **danno cellulare** (polmonare ed epatico per **deplezione GSH**).
- **Sintomi:**
 - a) **Moderati-gravi 5-10 ml** → dolore addominale, nausea, vomito, vertigini, atassia, confusione mentale, sincope, tremori, convulsioni;
 - b) **Gravi 15 ml** → insufficienza epatica e renale, CID e MOF.



SALICILATI



- Olio di **wintergreen** (tè del Canada) estratto da *Gaultheria procumbens* (al 98%).
- Olio di **betulla** estratto da *Betula lenta* (al 98%).
- **Erbe cinesi**: olio di tigre, red flower oil, leone d'oro, white flower oil ecc. (al 50-60%).
- Contengono **metil-salicilato** al 95-98%, più tossico dell'acido acetil-salicilico (maggiore liposolubilità).
- Viene idrolizzato a livello gastrico a salicilato libero.
- L'assorbimento cutaneo è scarso (popolazioni pediatriche, discontinuità cutanea, bendaggi occlusivi).
- **Sintomi a 2 ore** dall'ingestione.



- Creme al 3% hanno scarso rischio acuto.
- Dosi tossiche: **1 ml** al **98%** (= **1,4 gr** di aspirina).
- Dose letale (bambino): **4 ml** di olio di wintergreen nel bambino.
- **1 cucchiaino** = 5 ml = 7000 mg di salicilato = **21,7 cpr di aspirina** da 325 mg.
- Questa dose è **altamente tossica** per bambini di peso inferiore a 23 Kg.

TEA TREE

- Ottenuto dalla *Melaleuca alternifolia* australiana.
- **Antimicrobico** (topico).
Particolarmente sensibili risultano *C. albicans*, *E. coli*, *S. pneumoniae*, gli MRSA e il genere Mycoplasma.
- Principi attivi: **terpinen-4-olo** ed **eucaliptolo**.
- Riconosciuta attività inibitoria su produzione di TNF, IL-1 β , IL-8, IL-10 e PGE2.
- Dose tossica in bambini: **10 ml**.
- **Sintomi acuti** (30-60 minuti): sedazione, confusione, atassia, coma.
- Frequenti casi di **allergie** e **dermatiti** da contatto (principi tra il 5% e il 40%).



Conclusioni

- Gli oli essenziali sono utilizzati da sempre da parte dell'uomo.
- A dosaggio terapeutico utili in diversi trattamenti.
- Basso indice terapeutico → facile tossicità.
- Diversi meccanismi tossici → ancora molto da scoprire.