

# Centella Asiatica

---



Contenuti estratti da :

**"Guida Bibliografica ai più noti fitoterapici"**  
di

G. Spignoli Medico Chirurgo Specialista in Farmacologia | V. Mercati Dott.ssa in Chimica e  
Tecnologia Farmaceutica | E. Boncompagni Dott.ssa in Chimica e Tecnologia Farmaceutica  
**ABOCA 1999**

## NOTE BIBLIOGRAFICHE

### COMPOSIZIONE

La *Centella asiatica* viene utilizzata – come Frazione Triterpenica Totale (FTTCA) – in molte specialità medicinali per il trattamento degli stati varicosi e della relativa sintomatologia (senso di peso agli arti inferiori, edema ortostatico, flebodinia, crampi notturni, prurito agli arti inferiori), dell’insufficienza venosa cronica e delle complicanze delle varici (varicoflebiti, ulcere varicose, alterazioni del trofismo cutaneo). I componenti della FTTCA sono rappresentati dall'**asiaticoside** (40%) e dai due acidi triterpenici **acido asiatico** (30%) ed **acido madecassico** (30%).

Nel fitocomplesso di *Centella asiatica* sono inoltre presenti altri componenti della frazione triterpenica: acidi ed esteri-osidi triterpenici (madecassoside ed altri composti, alcuni isomeri delle forme note ed altri con struttura differente); tannini; olio essenziale (0.8-1.0%); acidi grassi in forma libera ed esterificata; fitosteroli; mono- e disaccaridi in forma libera; aminoacidi liberi; flavonoidi; una resina di sapore amaro; sali minerali.

### FARMACOCINETICA

La farmacocinetica dei componenti della *Centella asiatica* dopo somministrazione orale è stata studiata nel volontario sano. L'asiaticoside e gli acidi asiatico e madecassico, sono ben assorbiti dopo somministrazione singola; non si osservano riduzioni nella biodisponibilità sistemica di principi attivi in somministrazione ripetuta, a garanzia dell'attività del prodotto anche in trattamenti di lunga durata<sup>203</sup>. Dalle informazioni disponibili sul metabolismo della *Centella asiatica* sembra che l'asiaticoside sia trasformato nell'organismo in acido asiatico, e che questo composto sia l'effettivo responsabile delle attività biologiche e cliniche del preparato<sup>204</sup>.

<sup>203</sup> “A new HPLC assay method was used to investigate the pharmacokinetics of asiatic acid after oral administration of the total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in single doses (30 or 60 mg) and after a 7-day treatment (30 or 60 mg twice daily). Twelve healthy volunteers received each treatment following a randomized cross-over design with trials separated by a 3-week interval. The time of peak plasma concentration was not affected by dosage difference or by treatment scheme. Differences in peak plasma concentration and area under the concentration vs. time curve from 0 to 24 h (AUC0-24) calculated after 30 or 60 mg administration (single dose) were accounted for by the different dose regimen. However, after chronic treatment with both 30 and 60 mg, peak plasma concentrations, AUC0-24 and half-life were significantly higher than those observed after the corresponding single dose administration” (Grimaldi R, De Ponti F, D'Angelo L, Caravaggi M, Guidi G, Lecchini S, Frigo GM, Crema A. Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, Italy. Pharmacokinetics of the total triterpenic fraction of *Centella asiatica* after single and multiple administrations to healthy volunteers. A new assay for asiatic acid. *J Ethnopharmacol* 1990; 28: 235-41).

<sup>204</sup> “The comparative steady-state bioavailability of asiatic acid was studied in 12 healthy male and female volunteers following oral administration of approximately equimolar doses of either asiatic acid (12 mg) or the glycoside derivative of asiatic acid, asiaticoside (24 mg)... Asiaticoside is converted *in vivo* to asiatic acid by hydrolytic cleavage of the sugar moiety. Steady-state AUC0-12h values for asiatic acid on either regimen were similar ( $614 \pm 250$  ng.h/ml following asiatic acid compared to  $606 \pm 316$  ng.h/ml following asiaticoside) indicating comparable bioavailability for asiatic acid with the two ingredients at approximately equimolar doses. Since asiatic acid is considered to be the most therapeutically active ingredient..., the current data suggest that the therapeutic effects of asiaticoside may be mediated through conversion to asiatic acid” (Rush WR, Murray GR, Graham DJ. Syntex Research Centre, Riccarton, Edinburgh, UK. The comparative steady-state bioavailability of the active ingredients of Madecassol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1993; 18: 323-6).

## ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per la *Centella asiatica* sono:

**Attività sul tessuto connettivo e sul circolo venoso.** La frazione totale triterpenica della *Centella asiatica* (FTTCA) è da anni utilizzata in clinica per le sue peculiari attività sul trofismo e lo sviluppo del tessuto connettivo. L'attività è indirizzata soprattutto ai fibroblasti e si riflette in un miglioramento dei processi di riparazione delle ferite, in una migliorata riepitelizzazione ed in una normalizzazione del connettivo perivascolare che favorisce il mantenimento del tono e dell'elasticità della parete vascolare venosa.

Attraverso una riduzione della stasi ematica e della permeabilità endoteliale (azione antiedematoso), la Centella ripristina un normale equilibrio fra circolazione capillare e venosa e trofismo tissutale, intervenendo sulla principale componente fisiopatogenetica dell'insufficienza venosa e della sindrome varicosa.

L'efficacia terapeutica della FTTCA è sostenuta da una letteratura di buon livello, che dimostra l'attività della frazione sull'emodinamica e sul metabolismo del tessuto connettivo.

In una rassegna di questa letteratura la Centella viene descritta come efficace nel trattamento dell'insufficienza venosa cronica, determinando un miglioramento della sintomatologia e dei parametri emoreologici venosi<sup>205</sup>.

In una sperimentazione clinica in doppio cieco, controllata con placebo, 2 dosi diverse di FTTCA (30 e 60 mg/die) sono state somministrate a 87 pazienti con insufficienza venosa cronica ed ipertensione venosa. Al termine di un trattamento per 2 mesi, è stato osservato un miglioramento del flusso cutaneo transmalleolare e della pressione transcutanea di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, indice di una migliore emodinamica. E' da notare che l'efficacia terapeutica della FTTCA è risultata dose-dipendente<sup>206</sup>.

In un'altra sperimentazione clinica controllata, la FTTCA è risultata efficace in un gruppo di pazienti affetti da ipertensione venosa: al termine del trattamento è stato osservato un miglioramento degli edemi sottocutanei e del flusso ematico capillare<sup>207</sup>.

<sup>205</sup> "In this a review concerning TTFCA, its effects on metabolism in the connective tissue of the vascular wall and on the microcirculation are presented and discussed. **This compound is effective in venous insufficiency, reducing ankle edema, foot swelling, capillary filtration rate and by improving microcirculatory parameters (RF, VAR PO2-PCO2). TTFCA displays a significant activity in venous hypertensive microangiopathy and its effects are dose-dependent**" (Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Belcaro G. Clinica Cardiovascolare, Universita degli Studi G. D'Annunzio, Chieti. Activity of *Centella asiatica* in venous insufficiency. *Minerva Cardioangiologica* 1992; 40: 137-43).

<sup>206</sup> "In 87 patients with chronic venous hypertensive microangiopathy the efficacy of oral FTTCA (*Centella asiatica*) administered for 60 days was tested. The microcirculatory effects of two dosages (30 mg bid and 60 mg bid) versus placebo was assessed in a double blind study. The compound was well tolerated and no unwanted effects were observed. Microcirculatory parameters--peri-malleolar skin flux at rest (RF) and transcutaneous PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> improved as did the abnormally increased RF, PCO<sub>2</sub> decreased and PO<sub>2</sub> increased in comparison with values measured at inclusion. **These results confirm the efficacy of FTTCA in venous hypertensive microangiopathy. Furthermore the effects of FTTCA appear to be dose-related**" (Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Incandela L, Grimaldi R, Marelli C, Belcaro G. Istituto di Clinica Cardiovascolare, Universita degli Studi G. D'Annunzio, Chieti. The microcirculatory activity of *Centella asiatica* in venous insufficiency. A double-blind study. *Minerva Cardioangiologica* 1994; 42: 299-304).

<sup>207</sup> "The variation of capillary filtration rate (CFR), ankle circumference (AC), and ankle edema (AE) was evaluated in three groups of patients with venous hypertension (ambulatory venous pressure greater than 42 mmHg) and in a group of normal subjects before and after treatment for four weeks with Total Triterpenic fraction of *Centella Asiatica* (TTFCA), a venoactive drug acting on the microcirculation and on capillary permeability. Group A (20 patients) was treated with TTFCA 60 mg tid; Group B (20 patients) was treated with 30 mg tid; Group C (12 patients) was treated with placebo; and Group D (10 normal subjects) was treated with TTFCA 60 mg tid in an open study... Capillary filtration rate was assessed by venous occlusion

Non è chiaro dalla letteratura internazionale a quale meccanismo di azione sia riportabile l'effetto terapeutico della FTTCA. Sicuramente la FTTCA riduce la permeabilità capillare, che risulta patologicamente alterata nei pazienti con insufficienza venosa cronica. In questi pazienti, un trattamento con FTTCA riduce il tempo di scomparsa di un edema sottocutaneo prodotto con una aspirazione cutanea a vuoto, che testimonia sia una ridotta permeabilità capillare sia una più rapida rimozione degli edemi interstiziali<sup>208</sup>.

Il miglioramento dell'emodinamica determina anche una minore sofferenza della parete e dell'endotelio vascolare.

In pazienti con vene varicose, le concentrazioni plasmatiche di acidi uronici e enzimi lisosomali risultano elevate rispetto ai controlli, indice di un danno del tessuto connettivo della parete vasale e di un accellerato metabolismo. Un trattamento per 3 mesi con FTTCA alla posologia di 60 mg/die, ha comportato una significativa riduzione delle concentrazioni ematiche di acidi uronici e enzimi lisosomali, a conferma di un benefico effetto del fitocomplesso, sia sull'emodinamica venosa sia sulla parete vascolare<sup>209</sup>.

Questo aspetto è confermato da una sperimentazione clinica che ha determinato l'endoteliemia in un gruppo di pazienti con insufficienza venosa cronica. La stasi venosa o, comunque, i disturbi del microcircolo, determinano una sofferenza delle cellule endoteliali, che si distaccano dalla parete vascolare. La misura delle "carcasse" endoteliali nel plasma diventa, quindi, un indice della sofferenza endoteliale e, conseguentemente, dell'efficienza dell'emodinamica. In una sperimentazione clinica, un trattamento con FTTCA ha determinato una significativa riduzione del numero di cellule endoteliali

---

plethysmography, ankle edema by a new system called AECT (Ankle edema coin tester)... **After four weeks of TTFCA treatment there was a significant decrease of the abnormally increased CFR, AC, and AECT time in patients. This was also greater in the higher dose group.** No significant change was observed in the placebo group and in normal subjects treated with TTFCA. **Symptoms were also significantly improved in the two groups treated with the active drug according to the dose.** No significant changes were observed in the placebo group" (*Belcaro GV, Rulo A, Grimaldi R. Cardiovascular Clinic, University G. D'Annunzio, Chieti, Italy. Capillary filtration and ankle edema in patients with venous hypertension treated with TTFCA. Angiology 1990; 41: 12-8.*)

<sup>208</sup> "The VSC (vacuum suction chamber) device, a new system to evaluate local capillary permeability, was used with laser Doppler flowmetry to study variations of permeability and of the microcirculation in 10 normal subjects; in 22 patients with moderate, superficial venous hypertension; and in 12 patients with postphlebitic limbs and severe venous hypertension... After a first assessment these subjects were studied again after two weeks without treatment and after two weeks' treatment with total triterpenic fraction of centella asiatica (TTFCA), tablets, 60 mg, tid... The disappearance time (DT) is greater in conditions of increased capillary filtration and permeability... **After 2 weeks' treatment with TTFCA, there was a significant decrease of DT both in limbs with superficial and with deep venous incompetence...** In conclusion **this study showed a combined improvement of the microcirculation and capillary permeability after treatment with TTFCA**" (*Belcaro GV, Grimaldi R, Guidi G. Microcirculation Laboratory, G. D'Annunzio University, Chieti, Italy. Improvement of capillary permeability in patients with venous hypertension after treatment with TTFCA. Angiology 1990; 41: 533-40.*)

<sup>209</sup> "The effects were studied of the total triterpenic fraction of Centella asiatica on serum levels of the uronic acids and lysosomal enzymes involved in mucopolysaccharide metabolism ( $\beta$ -glycuronidase,  $\beta$ -N-acetylglucosaminidase, arylsulfatase) in patients with varicose veins. The basal levels of uronic acids ( $467.7 \pm 69.3 \mu\text{g/ml}$ ) and of lysosomal enzymes ( $\beta$ -glycuronidase  $1.8 \pm 0.4 \mu\text{M/min/l}$ ,  $\beta$ -N-acetylglucosaminidase  $23.1 \pm 0.4 \mu\text{M/min/l}$ , arylsulfatase  $0.078 \pm 0.003 \mu\text{M/min/l}$ ) were elevated, indicating an increased mucopolysaccharide turnover in subjects with varicose veins. During treatment with Centella asiatica extract (60 mg/day for three months), these levels fell progressively... **The results of this trial provide an indirect confirmation of regulatory effects of the extract of Centella asiatica on metabolism in the connective tissue of the vascular wall**" (*Arpaia MR, Ferrone R, Amitrano M, Nappo C, Leonardo G, del Guercio R. Institute of General Medicine and Clinical Methodology, Department and Service of Medical Angiology, Faculty of Medicine and Surgery, University of Naples, Italy. Effects of Centella asiatica extract on mucopolysaccharide metabolism in subjects with varicose veins. Int J Clin Pharmacol Res 1990; 10: 229-33*).

circolanti<sup>210</sup>.

Infine, è da tenere in considerazione una pubblicazione che riporta una stimolazione della sintesi di attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) da parte di fibroblasti in presenza di FTTCA<sup>211</sup>. Se l'effetto fosse riproducibile *in vivo* durante un trattamento con FTTCA, si potrebbe ipotizzare che una parte dell'efficacia terapeutica del fitocomplexo sia da riferire ad una attività profibrinolitica.

**Attività anticellulitica.** La Centella è dotata di uno spiccato tropismo verso il tessuto connettivo, sul quale esercita una azione eutrofica e regolatrice. Inoltre agisce migliorando la vascolarizzazione. Prove cliniche hanno evidenziato l'efficacia della FTTCA nel trattamento della **cellulite**, soprattutto della cellulite edematosa degli arti inferiori. La cellulite è legata al deficit microcircolatorio e ad alterazioni della permeabilità capillare, cioè a turbe del tropismo vascolo-connettivale; essa è dunque considerata come un disordine localizzato della fisiologia del tessuto connettivo sottocutaneo.

**Attività cicatrizzante.** La FTTCA sembra avere una buona attività cicatrizzante e favorente la guarigione delle ferite. I tre componenti della frazione – asiaticoside, acido asiatico e madecassico - hanno dimostrato di stimolare la sintesi di collagene cutaneo<sup>212</sup>, mentre secondo altri AA l'effetto sarebbe proprio solo dell'acido asiatico<sup>213</sup>.

L'attività dei diversi componenti della frazione sarebbe – secondo alcuni AA – differenziato; infatti, mentre sia l'acido asiatico sia l'acido madecassico stimolano la produzione di collagene di tipo I, solo l'acido madecassico avrebbe un effetto sul

<sup>210</sup> “Here we report a study performed in order to assess the number of circulating endothelial cells (EC) in normal subjects and in patients with postphlebitic syndrome (PPS), and the effect of treatment with Centella Asiatica Triterpenic Fraction (CATTF), a drug which has been demonstrated to be effective in promoting wound healing *in vivo*... **Treatment for three weeks with CATTF caused a statistically significant reduction of circulating EC**” (Montecchio GP, Samaden A, Carbone S, Vigotti M, Siragusa S, Piovella F. *Clinica Medica II, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. Centella Asiatica Triterpenic Fraction (CATTF) reduces the number of circulating endothelial cells in subjects with post phlebitic syndrome. Haematologica* 1991; 76: 256-9).

<sup>211</sup> “The addition of **ethanol extracts of Centella asiatica showed a remarkable enhancement of fibroblast cells attachment**... It also improves tPA production in both batch and perfusion cultivations. The optimal concentration for SF medium was determined as 2 ppm of the extracts when using Cytodex III...” (Kim YN, Park YS, Kim HK, Jeon BC, Youn SE, Lee HY. *Department of Food Engineering, Kangwon National University, Chunchon, Korea. Enhancement of the attachment on microcarriers and tPA production by fibroblast cells in a serum-free medium by the addition of the extracts of Centella asiatica. Phytotechnology* 1993; 13: 221-6).

<sup>212</sup> “Asiatic acid, madecassic acid, and asiaticoside, terpenoids with an ursane skeleton, were tested separately and in combination on skin human fibroblast collagen I synthesis *in vitro*. In the absence of ascorbic acid, **the mixture as well as each individual component stimulated collagen I synthesis to a similar extent**. In the presence of ascorbic acid, **the level of collagen I secretion was higher for each individual component and for the mixture**. A comparison of asiaticoside and asiatic acid shows that the sugar moiety of the molecule does not seem to be necessary for this biological activity” (Bonte F, Dumas M, Chaudagne C, Meybeck A. *LVMH Recherche, Colombes, France. Influence of asiatic acid, madecassic acid, and asiaticoside on human collagen I synthesis. Planta Med* 1994; 60: 133-5).

<sup>213</sup> “The drug “Titrated Extract from Centella asiatica” (TECA), used for its stimulating properties on the healing of wounds, is a mixture of 3 terpenes extracted from a tropical plant: asiatic acid (30%, w/w), madecassic acid (30%, w/w) and asiaticoside (40%, w/w). The effects of TECA and its individual components were checked on human foreskin fibroblast monolayer cultures. TECA increased the collagen synthesis in a dose-dependent fashion whereas a simultaneous decrease in the specific activity of neosynthesized collagen was observed. **Asiatic acid was found to be the only component responsible for collagen synthesis stimulation...**” (Maquart FX, Bellon G, Gillery P, Wegrowski Y, Borel JP. *Laboratory of Biochemistry, CNRS URA, Faculty of Medicine, Reims, France. Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by a triterpene extracted from Centella asiatica. Connect Tissue Res* 1990; 24: 107-20).

collagene di tipo III<sup>214</sup>. La distinzione avrebbe un notevole significato terapeutico, se risultasse confermata l'ipotesi che i due collagheni abbiano ruoli diversi della cicatrizzazione delle ferite e nell'invecchiamento.

**Attività antiulcera.** La *Centella asiatica* si è rivelata efficace nella prevenzione delle ulcere da stress nel ratto. L'effetto del fitocomplesso sarebbe legato ad una aumentata liberazione di GABA nel sistema nervoso centrale, dal momento che l'effetto antiulcera della *Centella asiatica* è antagonizzato dalla bicucullina, che di per sé non è ulcerogena<sup>215</sup>. In ogni caso, è possibile affermare che la *Centella asiatica* può essere tranquillamente utilizzata da soggetti con gastrite o ulcera gastroduodenale.

**Tollerabilità.** La frazione triterpenica di *Centella asiatica* risulta priva di attività teratogena o di altri effetti negativi sulla gravidanza e l'allattamento<sup>216</sup>. Alcuni AA. riferiscono per alcuni componenti della droga un'azione rilasciante sull'utero isolato di ratto<sup>217</sup>: tuttavia, poiché non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza ed allattamento per il fitocomplesso totale di *Centella asiatica*, si consiglia di utilizzare il prodotto in queste condizioni con prudenza.

---

<sup>214</sup> Bonte F, Dumas M, Chaudagne C, Meybeck A. LVMH Recherche, Nanterre. Comparative activity of asiaticoside and madecassoside on type I and III collagen synthesis by cultured human fibroblasts. *Ann Pharm Fr* 1995; 53: 38-42.

<sup>215</sup> “Extract of *C. asiatica* (Linn.) inhibited significantly gastric ulceration induced by cold and restraint stress (CRS) in Charles-Foster rats... Plant extract increased brain GABA level which was also dose dependent. Pretreatment with bicuculline methiodide (specific GABAA-antagonist) at the dose level of 0.5 mg/kg im, reversed the antiulcerogenic activity of both plant extract and sodium valproate. Bicuculline as such did not induce gastric ulceration in normal rat” (Chatterjee TK, Chakraborty A, Pathak M, Sengupta GC. Department of Pharmaceutical Technology, Jadavpur University, Calcutta, India. Effects of plant extract *Centella asiatica* (Linn.) on cold restraint stress ulcer in rats. *Indian J Exp Biol* 1992; 30: 889-91).

<sup>216</sup> Bossé J-P et al. Clinical study of a new antikeloid agent. *Am Plast Surg* 1979; 3: 13-21.

<sup>217</sup> “Pharmacological studies on *Centella asiatica* Linn. (*Brahama manduki*) (N.O. Umbelliferae).” Ramaswamy AS. et al., *J Res Indian Med* 1970; 4: 160-75.