

VALERI CONSULENZA INDUSTRIALE

di Gualtiero A.N. Valeri

VALERI INDUSTRIELLE BERATUNG - VALERI CONSULTATION INDUSTRIELLE

VALERI INDUSTRIAL CONSULTING - VALERI ASESORAMIENTO INDUSTRIAL

VIA BESSO, 59 – P.O. BOX 729 - 6903 LUGANO (CH)

phone +41/91/960 05 60-61 - fax +41/91/960 05 62

e-mail: valeri@valericonsulenza.eu

Web: www.valericonsulenza.eu

GLI OZONURI DELLE SOSTANZE NATURALI *ASPETTI CHIMICI E FARMACOLOGICI*

Premessa

Negli ultimi tre anni si sono compiuti degli studi sistematici approfonditi circa la chimica farmacologica degli ozonuri.

Si è soprattutto cercato di andare oltre le esperienze relative agli oli vegetali ozonizzati compiute in particolare dalla fine degli anni '60 ad oggi, cercando di ottenere una maggiore attività e stabilità dei preparati.

Si è scelto di utilizzare molecole naturali modificandole per formazione dei rispettivi ozonuri, sulla base della considerazione che, tali molecole, seppure modificate, erano elaborabili dal patrimonio enzimatico dell'organismo umano ed animale in maniera in qualche modo simile alle sostanze di partenza.

Si ci è posto il quesito di quali potessero essere le sostanze in grado di agire in maniera simile ai noti oli ozonizzati, ma con maggiore efficacia di questi e migliori caratteristiche anche organolettiche. Una particolare attenzione si è anche posta a come i preparati a base di questi dovessero essere formulati ai fini della massima efficacia.

Le ricerche hanno portato a sviluppare tre sostanze nuove – o gruppi di sostanze nuove: l'ozonuro dell'acido oleico, l'ozonuro dell'oleato d'etile e gli ozonuri dei terpeni e dei loro derivati.

L'acido oleico è una sostanza ampiamente presente tanto negli organismi vegetali che animali, avente precisi ruoli metabolici in questi.

L'oleato d'etile si forma spontaneamente nell'organismo umano quando siano assorbite forti quantità di etanolo, in quanto questo composto è atossico, per cui l'organismo elimina l'etanolo immagazzinandolo sotto forma di oleato d'etile.

I terpeni sono i costituenti principali della maggior parte degli oli essenziali. Sono essi sostanze ascrivibili alle classe dei lipidi, e nei vegetali fungono sia da sostanze di difesa dai parassiti, sia come fonte di energia di riserva.

I prodotti di decomposizione dei rispettivi ozonuri sono parimenti compatibili con l'organismo umano ed animale.

Gli ozonuri organici e loro azione

L'ozono è una forma allotropica dell'ossigeno, formata da molecole triatomiche anziché biatomiche come l'ossigeno ordinario.

Reazione particolarmente importante con le sostanze organiche è quella d'addizione ai doppi legami, con formazione di gruppi ciclici - molozonuri ed ozonuri (definiti in letteratura anche come trioxolani) - che poi possono aprirsi per frammentare la catena originaria generando nuovi gruppi aldeidici e carbossilici.

In letteratura si fa cenno anche alla formazione di gruppi idroperossido e diperoossido.

L'ozono è particolarmente solubile nei grassi, quindi anche, ad esempio, lo stearato di glicerile puro potrebbe trattenere disciolte delle piccole quantità d'ozono libero, ma questo non sarebbe stabilizzato per nulla od in minima misura dalla formazione d'ozonoderivati organici.

A questo punto, è bene ritornare sul fatto che gli ozonuri si spezzano formando due aldeidi, come noto dalla chimica analitica organica, se sottoposti all'azione dell'acqua e di un riducente; oppure possono spezzarsi per formare un'aldeide ed un acido carbossilico. È pure intuibile come la cinetica di decomposizione dei derivati ozonizzati sia accelerata dalla presenza d'acqua o di acidi.

Sebbene diversi studi siano stati fatti sull'applicazione medica dell'ozono libero (l'ozono libero introdotto nell'organismo si combina immediatamente con i grassi insaturi per formare i rispettivi ozonuri, che sono poi le sostanze che agiscono) e sulle applicazioni farmacologiche degli oli ozonizzati, mai sinora si sono osservati i seguenti due aspetti elettrochimici, o, se vogliamo, di tipo biofisico:

- 1. I composti ozonizzati sono caratterizzati da potenziali elettrochimici di semipila elevati nel momento che vengono a contatto con i tessuti, determinando potenziali e correnti logicamente non trascurabili a livello cellulare.*
- 2. La teoria dell'asepsi va reinterpretata, almeno parzialmente, secondo schemi chimico-fisici più moderni: ogni tipo di microrganismo ha un proprio campo di vita che, riportato su un diagramma cartesiano a quattro assi, divengono il potenziale elettrochimico, l'attività degli ioni idrogeno, la tensione osmotica, la temperatura. Ogni microrganismo ha un suo dominio vitale preciso in questo spazio quadridimensionale, al di fuori del quale entra in stato di stasi o muore. Si rammenta come già Luis Pasteur aveva osservato l'importanza del fattore pH per le fermentazioni, e del fattore temperatura per lo sviluppo del carbonchio nelle galline. Sono inoltre noti studi sulla crescita di colonie d'organismi marini (es. *Molgula*) in base alla concentrazione salina ed alla temperatura. Sempre già Pasteur, aveva notato le differenze dello sviluppo di colonie di lievito e del loro metabolismo in ambiente aerobico od anaerobico, indirettamente, cioè, sulla base del potenziale elettrochimico.*

Da queste considerazioni si potrebbe estendere il caso particolare del ruolo dei potenziali elettrochimici nell'organismo ad un generale modello fisiologico fondato sulla teoria del potenziale chimico, che aprirebbe un terzo ramo della fisiologia: dopo lo studio fisiomeccanico dei fenomeni e quello fisiochimico, uno studio basato su un'impostazione fisioenergetica, dove non ci limitiamo a considerare

le reazioni biochimiche in gioco, ma ne consideriamo l'aspetto termodinamico.

Queste premesse ci portano a formulare un'interpretazione più generale dell'azione farmacologica degli ozonoderivati, ovvero l'interpretazione elettrochimica/termochimica, ossia in termini di potenziali chimici piuttosto che considerarne verticalmente gli aspetti chimico-organici.

Su tale base interpretativa, si deduce che gli ozonuri agiscono ripristinando il potenziale elettrico ionico di membrana delle cellule dei tessuti alterati.

Gli ozonuri tendono inoltre a decomporsi formando radicali liberi. Essi sono in grado di ricombinarsi con i radicali liberi generati dall'attività metabolica, eliminandoli. Questo può apparire insolito, in quanto l'azione eliminatrice dei radicali liberi è spesso associata a dei riducenti quali l'acido ascorbico; tuttavia talvolta specie ossidanti possono agire come riducenti verso ossidanti più forti (dipende dai rispettivi potenziali di ossido-riduzione: una specie può pertanto essere un riducente verso un ossidante più forte, ma un ossidante verso un riducente più energetico), per cui abbiamo il caso che l'acqua ossigenata (perossido di idrogeno) è impiegata quale riducente in certune reazioni della chimica analitica.

Circa i virus, è noto che gli ozonuri bloccano i recettori virali ed uccidono le cellule infettate dai virus, arrestandone la propagazione.

È inoltre noto che gli ozonuri dimostrano una buona attività anche contro i protozoi. Ancora, sono attivi contro i nematoidi.

Queste considerazioni danno un'idea interpretativa più completa dell'ampiezza dello spettro d'azione farmacologica di questi composti.

Analizzando all'LC-MS i composti formati per azione dell'ozono sull'acido oleico anidro, si sono trovati frammenti che fanno pensare che, con tutta probabilità, la sostanza principalmente formata sia l'ozonuro dell'acido oleico, e che questo, nelle normali condizioni ambientali, in ambiente anidro e privo di riducenti, sia ragionevolmente stabile per sopravvivere per lunghi periodi. Si è notato che il prodotto mantiene immutata la sua attività farmacologica anche dopo molti mesi dalla

preparazione, anche conservato a temperatura ambiente e senza alcun riguardo per l'esposizione alla luce.

Per estensione, possiamo ritenere che gli ozonuri siano anche i composti formati per azione dell'ozono su d'altri grassi insaturi anidri, e che tali ozonuri abbiano facoltà di comportarsi da ossidanti liposolubili e di sviluppare ossigeno libero.

Si desume pure che la stabilità nel tempo di tali ozonuri sia correlata alla lunghezza della catena alifatica di cui il doppio legame originario faceva parte, anche se il potere ossidante diviene via via meno intenso.

Dalla fine degli anni '60, in particolare a Cuba, si sono iniziati ad applicare sistematicamente oli vegetali ozonizzati per finalità terapeutiche. Particolarmente efficace ed ampiamente utilizzato, è stato l'olio di girasole ozonizzato, con il nome commerciale di "*Oleozon*". Oli vegetali di varia origine ozonizzati, sono stati poi impiegati in preparazioni cosmetiche in vari paesi, in maniera quasi sempre impropria e pertanto completamente inefficaci.

L'acido oleico ozonizzato

I due più rilevanti pregi dell'acido oleico ozonizzato rispetto ad altri oli vegetali od animali ozonizzati sono i seguenti:

- *un peso molecolare pari all'incirca un terzo (282,45 dalton, contro gli oltre 900 dalton medi di un grasso), per cui maggiore facilità di diffusione attraverso i tessuti, come già esposto;*
- *maggior contenuto specifico d'ossigeno attivo, ovvero maggior rapporto "ossigeno attivo"/moli di sostanza.*

Trattando l'acido oleico anidro, inoltre, esso si mantiene stabile per impossibilità degli ozonuri formati di idrolizzarsi per azione dell'acqua.

Si nota, inoltre, che vi sono ragioni steriche intuibili che favoriscono la reazione tra acido oleico ed ozono rispetto alla reazione tra un trigliceride insaturo e

l'ozono (infatti la reazione si dimostra assai più rapida rispetto a quella tra ozono e trigliceridi insaturi), e ciò gioca anche a favore di una maggiore stabilità del preparato ottenuto.

Si è verificato sperimentalmente come l'attività farmacologica dell'acido oleico ozonizzato sia considerevolmente più elevata di quella di altri grassi insaturi; anche le sue caratteristiche organolettiche sono decisamente migliori, specie per ciò che riguarda la viscosità, che per l'acido oleico ozonizzato è molto inferiore a quella di altri oli ozonizzati.

Sempre per ciò che riguarda la viscosità, l'acido oleico non aumenta molto la sua viscosità con il procedere dell'ozonizzazione, circostanza che favorisce il processo; ad esempio, invece, in un caso come quello dell'olio di ricino, la viscosità aumenta ad un punto tale che è impossibile proseguire l'ozonizzazione. Un consistente aumento di viscosità è inoltre indice della formazione di polimeri; abbiamo già visto che un aumento del peso molecolare è una circostanza negativa circa l'attività farmacologica del prodotto.

L'oleato d'etile ozonizzato

I pregi dell'oleato d'etile ozonizzato rispetto ad altri oli vegetali od animali ozonizzati non differiscono molto da quelli dell'acido oleico ozonizzato, ma rispetto a questo esso presenta degli ulteriori vantaggi:

- *ancora più bassa viscosità e tensione superficiale, per cui la sua untuosità è minima;*
- *minori forze intermolecolari, il che ne facilita l'assorbimento;*
- *minima odorosità.*

Ciò è dovuto al fatto che il gruppo carbossilico dell'acido oleico è qui impegnato nel legame estereo con il gruppo alcolico.

L'oleato d'etile s'è dimostrato inoltre reagire con l'ozono ancora più facilmente che l'acido oleico.

I terpeni ed i loro derivati ozonizzati

I terpeni sono idrocarburi insaturi (considerati multipli dell'unità isoprenica, da cui anche il termine isoprenoidi, sul piano biochimico compresi nella classe dei lipidi), che, in quanto tali, hanno la capacità di addizionare ozono al doppio legame formando il corrispondente ozonuro. Anche questi composti, come i precedenti descritti, nelle normali condizioni ambientali, in ambiente anidro e privo di riducenti, sono ragionevolmente stabili per sopravvivere per lunghi periodi. Tali ozonuri hanno la facoltà di comportarsi da ossidanti liposolubili e di sviluppare ossigeno libero. I terpenoidi sono composti in cui un atomo d'idrogeno dei terpeni è sostituito con un gruppo funzionale, ed ai fini dell'ozonizzazione hanno un comportamento affine a quello dei terpeni.

Terpeni e terpenoidi sono contenuti spesso in quantità rilevanti negli oli essenziali, che, accanto a questi, contengono anche altri composti in grado di formare ozonuri in seguito ad ozonizzazione.

I terpeni ozonizzati presentano, per il loro bassissimo peso molecolare rispetto ai trigliceridi insaturi ozonizzati, una eccezionale capacità di diffondere attraverso i tessuti ed hanno una affinità verso l'acqua considerevolmente più alta, cosa che ne aumenta la loro reattività nelle matrici biologiche.

Gli ozonuri dei terpeni e dei terpenoidi, inoltre, non presentano la tossicità che hanno invece molti dei rispettivi terpeni e terpenoidi.

I due più rilevanti pregi dei terpeni, dei terpenoidi o degli oli essenziali ozonizzati rispetto agli oli vegetali od animali ozonizzati sono i seguenti:

- *un peso molecolare generalmente pari all'incirca un quinto od un sesto, per cui grandissima facilità di diffusione attraverso i tessuti;*
- *altissimo contenuto specifico di "ossigeno attivo", ovvero maggior rapporto ossigeno attivo/moli di sostanza.*

Per tali motivi, il loro potere antimicrobico ed antinfiammatorio è assai più alto anche dei composti precedentemente descritti.

L'attività farmacologica degli ozonuri

I composti sopra descritti, si sono dimostrati avere principalmente i seguenti tipi di attività:

- a) *Antimicrobica ed antivirale;*
- b) *Antinfiammatoria;*
- c) *Vulneraria.*

Si sono pertanto applicati a diversi tipi di affezioni: infezioni di vario tipo, ferite, piaghe da decubito, dolori artrosici, reumatici, ingiurie muscolari conseguenti ad attività sportive, dermatiti, psoriasi, ulcera gastroduodenale, ecc. ...

In tutti i casi (chiaramente le formulazioni differivano da caso a caso) i risultati ottenuti sono stati ottimi.

I principi attivi descritti sono attualmente coperti da diversi brevetti internazionali.

Lugano, 1 novembre 2007

Gualtiero A.N. Valeri