

AESCULUS HIPPOCASTANUM L. - ASPECTS REGARDING PHYSIOLOGY AND PHARMACEUTICAL PROPERTIES

**Adina-Daniela DATCU^{1,*}, Viorela-Alexandra RĂCOIU², Andrei-Gheorghe
KOLOZSVARI¹**

¹West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department
of Biology-Chemistry, Pestalozzi 16, Timișoara

²SC Farmacia Galenica SRL, Deva

*Corresponding author e-mail: dana_datcu19@yajoo.com

Received 11 June 2018; accepted 20 July 2018

ABSTRACT

*This paper aims are, on one hand to describe the species *Aesculus hippocastanum* L. regarding its physiology, seed physiology in particular, and on the other hand, to characterize the seed from biochemical and pharmaceutical points of view. Wild chestnut originates in the Balkans and has spreaded very much lately due to the fact that it is used as decorative tree. Moreover, because it is ubiquitous in big cities, it is also considered a bioindicator species. Regarding its pharmaceutical properties, *A. hippocastanum* exhibits anti-inflammatory, anti-tumoral, antiviral, antifungic and antioxidant properties. Besides aescin, the seeds contain cumarines, tanins, vitamins, fatty acids and other biological active compounds. This species contains substances which may act on reactive oxygen species and it is roughly twenty times more capable than ascorbic acid in eliminating the superoxide.*

KEY WORDS: *aescin, seed behavior, *Aesculus hippocastanum*, saponins, cumarins*

Aesculus hippocastanum L. este originar din Balcani și a fost introdus în ultimii circa 400 de ani pe tot cuprinsul Europei (Howard, 1945; Daws et al. 2004; Ianovici et al, 2012). Este adesea cultivat în parcuri și grădini ca arbore decorativ (Duke, 1985). Produce fructe cu semințe de dimensiuni mari, bogate în compuși biologic activi (Kapusta et al. 2007).

ASPECTE CE VIZEAZĂ FIZIOLOGIA PLANTEI ÎN CORELAȚIE CU FACTORII DE MEDIU

Aesculus hippocastanum este studiat în special la nivel foliar când se dorește a se vedea influența mediului asupra acestuia (Ianovici et al. 2017), fie sunt studiate semințele, care conțin mixturi de substanțe utilizabile pentru tratarea de afecțiuni (Kapusta et al. 2007). Efectele mediului asupra greutateii, capacității de germinare și dormanței sunt bine cunoscute pentru o mare varietate de specii (Fenner, 1991; Wulff, 1995; Gutterman, 2000). Temperatura

aerului poate afecta dormanța seminței, de obicei dormanța fiind invers proporțională cu temperatura (°C) atât la plante ierboase cât și la cele perene lemnoase, cum este *A. hippocastanum* (Pritchard et al. 1999). Totuși, temperatura poate influența și alte caracteristici ale seminței. La mai multe specii dimensiunile seminței sau fructului sunt corelate pozitiv cu creșterea temperaturii aerului în timpul dezvoltării (Tompsett & Pritchard, 1993; Stanley et al. 2000).

Diversitatea chimică și biologică a plantelor cu proprietăți medicinale și aromatice depinde de factori precum zona de colectare, condițiile climatice, compoziția floristică locală, modificările de natură genetică și altele (Vašková et al. 2015).

În timpul dezvoltării, semințele trec prin trei faze distincte: embriogeneza, biosinteza activă a materialului de rezervă ce duce spre o creștere rapidă a greutateii uscate și proaspete a seminței și maturarea seminței, când acumularea de materie uscată încetează și greutatea proaspătă scade sau rămâne relativ constantă (Welbaum & Bradford, 1989). Tranziția de la cea de-a doua fază spre a treia coincide cu achiziția toleranței la desicare (Kermode & Bewley, 1985; Welbaum & Bradford, 1989). În timpul dezvoltării seminței la această specie, potențialul hidric și conținutul de apă din sămânță scad (Farrant & Walters, 1998; Tompsett & Pritchard, 1998).

SUBSTANȚE ACTIVE DIN SEMINȚELE DE *A. HIPPOCASTANUM*

Semințele de *Aesculus* au început să fie studiate în secolul XVIII, menționându-se încă de pe atunci diverse proprietăți terapeutice, de exemplu capacitatea antipiretică (Kapusta et al. 2007). La sfârșitul secolului XIX s-a evidențiat și faptul că acest castan prezintă proprietăți antihemoroidale (Sirtori, 2001).

Extractul principal și constituentul cel mai cunoscut ce deține proprietăți medicinale din semințele de *A. hippocastanum* este escina (Samarth & Krishna, 2007) (Fig. 1). Componentele acesteia includ glicozidele protoescigenină și barringtogenol C (Kapusta et al. 2007). Escina poate fi fracționată într-o mixtură de β -aescină și α -aescină solubile în apă (Wang et al. 1996).

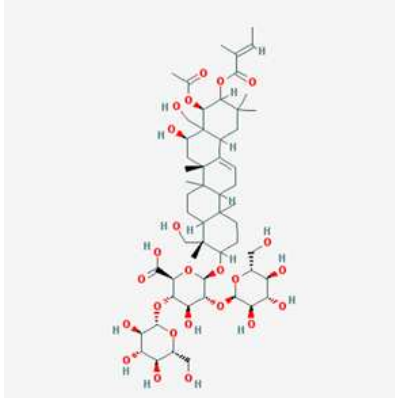


FIG. 1. Structura chimică a escinei (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=16211024>)

În compoziția chimică a semințelor se găsesc flavonoide ca rutina și quercetina (Hübner et al. 1999), care prezintă activitate împotriva speciilor reactive de oxigen, dar și proprietăți antibacteriene (Kapusta et al. 2007).

În plus se întâlnesc acizi grași, taninuri condensate (Morimoto et al. 1987), derivați cumarinici ca esculina, fraxina și scopolina, uleiuri esențiale (Bombardelli et al. 1996), vitamine din grupul B, dar și K, C și provitamina D (Bombardelli et al. 1996).

Semințele de *Aesculus hippocastanum* prezintă activitate antiedematoasă, antiexudativă, vasoprotectivă (Matsuda et al. 1997; Sirtori, 2001) și de inhibiție a angiogenezei (Kim, 2003). Extractul de *Aesculus* s-a demonstrat că acționează mai puternic decât vitamina E, prezentând și un efect citoprotectiv legat de proprietățile anti-îmbătrânire ale antioxidanților (Masaki et al. 1995). Utilizarea de suplimente cu antioxidanți naturali, ce au o natură complexă, ar putea fi mai eficientă și ar implica în plus costuri mai reduse comparativ cu folosirea de antioxidanți individuali, ca acidul ascorbic sau vitamina E în ceea ce privește protejarea corpului împotriva diverselor afecțiuni (Vašková et al. 2015).

Mai mult decât atât, s-a arătat că și alte organe ale acestui tip de castan, de exemplu frunzele, conțin o cantitate mare de compuși polifenolici, dar care au o capacitate antioxidantă relativ scăzută (Oszmiański et al. 2014). Se mai pot izola uleiuri esențiale din frunze și flori și cumarine din ritidom (Kapusta et al. 2007).

Studii pe flavonidele prezente în specia *Aesculus chinensis* au demonstrat o activitate asupra virusurilor gripale, ca de exemplu virusul A (Masaki et al. 1995).

Printre componentele principale din semințele de *Aesculus hippocastanum* sunt și saponinele, responsabile de activitatea farmaceutică (Suter et al. 2006).

Saponinele pot fi folosite în geluri de duș, creme, loțiuni și paste de dinți (Kapusta et al. 2007). Efecte farmacologice pozitive asupra pielii au fost de asemenea raportate (Wilkinson & Brown, 1999). Mai mult decât atât, extractul de semințe de castan are o capacitate vasoconstrictivă mare și influență asupra tonusul venos (Suter et al. 2006).

STUDII PRIVIND EFICIENȚA FORMULĂRILOR CE CONȚIN EXTRACT DE AESCULUS HIPPOCASTANUM

Preparatele cu escină pot fi folosite în tratamentul bronșitei, hemoroizilor și insuficienței venoase cronice. Insuficiența venoasă cronică afectează de la 6 la 10% din adulți (Eberhardt & Raffetto, 2005). Boala este caracterizată prin inflamație, edem, stază venoasă, vene varicoase, umflarea picioarelor, senzația de picioare grele (Suter et al. 2006).

S-au realizat cinci studii pe o perioadă de 4 săptămâni pe 58 de pacienți cu insuficiență venoasă cronică și vene varicoase, administrându-se extract de plantă proaspătă sub formă de tinctură, tablete sau gel. Pacienții au fost tratați cu tablete, gel, tablete și gel. Administrarea tabletelor cu un conținut de 50 mg de două ori pe zi timp de 12 săptămâni a demonstrat echivalența eficacității în reducerea edemului, la fel ca și la utilizarea ciorapilor compresivi (Suter et al. 2006).

Simptomele au scăzut considerabil la pacienții cărora li s-a administrat tablete și și-au aplicat gelul făcând masaj pe venele varicoase (Suter et al. 2006).

În concluzie, preparatele care conțin extract de plantă proaspătă reprezintă o alternativă terapeutică la pacienții cu boală venoasă ușoară sau moderată.

Pentru a studia proprietățile tehnologice ale preparatelor farmaceutice ce conțin extracte de semințe de castan s-au folosit extracte vegetale uscate în forme orale, deoarece au o stabilitate mare, sunt ușor de administrat, iar conținutul este omogen (Costa et al. 2016).

Aceste extracte nu prezintă probleme de reologie sau de compresibilitate, dar sunt foarte higroscopice și tind să se aglomereze (Couto et al. 2012). Pentru a soluționa aceste neajunsuri s-a încercat fie granulara umedă (Qusaj et al. 2012), fie granulara uscată (Spaniol et al. 2009) sau cea mai simplă alternativă, respectiv utilizarea diferiților excipienți care să îmbunătățească proprietățile reologice ale acestor produse (De Souza et al. 2001).

Un alt studiu a avut ca scop evaluarea compoziției calitative a excipienților farmaceutici asupra proprietăților tehnologice a formulărilor de capsule gelatinoase tari ce conțin extracte uscate din semințe de *Aesculus hippocastanum* (Costa et al. 2016).

S-au realizat șase formulări pe baza unui plan factorial 2^2 , având ca factori lianții (celuloza și lactoza) și lubrifiantii (dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu) (Costa et al. 2016).

Parametrii studiați din pulberea de extract uscat au fost mărimea particulelor, indicele lui Carr, raportul lui Haussner și unghiul de repaus, dar și umiditatea reziduală și stabilitatea acesteia în atmosferă controlată. Un alt test realizat a fost cel de dizolvare in vitro.

Dimensiunea medie particulelor a fost între 9,8 și 12,33 μm , ceea ce a arătat că este o pulbere foarte fină. Dificultățile de ordin reologic sunt datorate interacțiunilor dintre particule, densității joase și faptului că absorb apa din atmosferă. Pentru a depăși acest inconvenient trebuie păstrate și depozitate corespunzător în condiții bine determinate de temperatură și presiune. Pulberea a prezentat o curgere foarte dificilă, lucru demonstrat de indicele lui Haussner cu o valoare mai mică de 1.2, datorată coeziunii puternice dintre particule (Costa et al. 2016).

Prin adăugarea de excipienți a fost îmbunătățită reologia pulberii de extract vegetal uscat.

Ca rezultat al planului factorial cel mai bun glisant s-a dovedit a fi dioxidul de siliciu coloidal, care a îmbunătățit reologia pulberii (Costa et al. 2016).

Escina este o substanță insolubilă în apă și de aceea, pentru a-i crește solubilitatea, se pot realiza micelizări cu ajutorul unui surfactant precum laurilsulfatul de sodiu sau Tween-ul 80 (Jamzad & Fassihi, 2006). Testul de dizolvare in vitro a arătat că cel mai bun surfactant este laurilsulfatul de sodiu.

Testul de dizolvare s-a realizat pe trei loturi de extract pur. Profilele au fost similare, concentrația maximă de extract vegetal uscat atingându-se după 30 minute, ceea ce a indicat că variabilitatea a apărut doar din parametrii tehnologici (Figura 2).

În concluzie, lactoza sau celuloza și dioxidul de siliciu coloidal au îmbunătățit parametrii reologici ai pulberii de extract vegetal uscat, iar ca acesta să fie eliberat din capsulele gelatinoase tari trebuie utilizat un surfactant ca laurilsulfatul de sodiu (Costa et al. 2016).

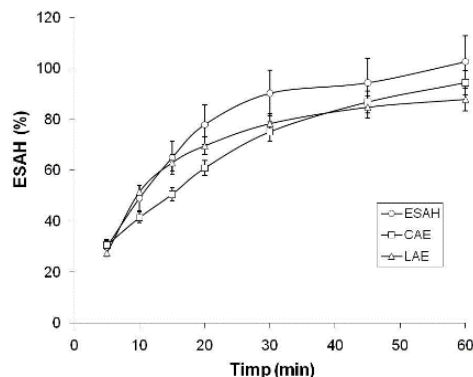


FIG. 2. Dizolvarea capsulelor care conțin extract uscat castan sălbatic în timp (minute). Extract uscat de *A. hippocastanum* - ESAH (○); Mixtură de celuloză-aerosil-extract – CAE (◻); Mixtură de lactoză-aerosil-extract - LAE (Δ)

CONCLUZII

Lucrarea de față a avut ca scop descrierea speciei *A. hippocastanum* sub aspectul fiziologiei și proprietăților farmaceutice ale semințelor. Extractul din semințele acestei specii a început să fie studiat încă din secolul XVIII. Substanța activă cu importanță farmaceutică specifică pentru *Aesculus* este escina. Pe lângă aceasta, în castanul sălbatic s-au mai izolat cumarine, taninuri, vitamine și alți compuși biologic activi. Formulările ce conțin escină sunt folosite în tratarea diverselor afecțiuni cum ar fi venele varicoase sau insuficiența venoasă cronică. Escina poate fi condiționată și sub formă de tablete. Datorită potențialului farmaceutic al extractului din semințe de castan sălbatic, necesitatea studiilor viitoare în această direcție devine evidentă.

BIBLIOGRAFIE

- Bombardelli E., Morazzoni P., Griffini A. 1996. *Aesculus hippocastanum* L. Fitoterapia. 6: 483-511.
- Costa L.J.L., Ferreira M.R.A., Souza T.P., Soares L.A.L. 2016. Influence of excipients on mixtures containing high amount of dry extract from *Aesculus*. Fitos. 10(4): 375-547.
- Couto R.O., Conceicao E.C., Chaul L.T., Oliveira E.M.S., Martins F.S., Bara M.T.F., Rezende K.R., Alves S.F., Paula J.R. 2012. Spray-dried rosemary extracts: Physicochemical and antioxidant properties. Food Chemistry. 131: 99-105.
- Daws M.I., Lydall E., Chmierlarz P., Leprince O., Matthews S., Thanos C.A., Pritchard H.W. 2004. Developmental heat sum influences recalcitrant seed traits in *Aesculus hippocastanum* across Europe New Phytologist 162: 157-166.
- De Souza T.P., Bassani V.L., González Ortega G., Dalla Costa T.C.T., Petrovick P.R. 2001. Influence of adjuvants on the dissolution profile of tablets containing high dose of spray-dried extract of *Maytenus ilicifolia*. Wiley. Pharmazie. 56: 730-733.
- Duke J.A. 1985. CRC Handbook of Medicinal Herbs; CRC Press: Boca Raton.
- Eberhardt R.T., Raffetto J.D. 2005. Chronic venous insufficiency. Circulation. 111: 2398-2409.
- Farrant J.M., Walters C. 1998. Ultrastructural and biophysical changes in developing embryos of *Aesculus hippocastanum* in relation to the acquisition of tolerance to drying. Physiologia Plantarum 104: 513-524.

- Fenner M. 1991. The effects of the parent environment on seed germinability. *Seed Science Research* 1: 75–84.
- Guterman Y. 2000. Maternal effects on seeds during development, pp. 59-84. In: *Seeds: the ecology of regeneration in plant communities*. Fenner M. (Eds.), 2nd edn. Wallingford, UK: CABI Publishing.
- Howard A.L. 1945. The horse-chestnut tree (*Aesculus hippocastanum*). *Nature* 135: 521–522.
- Hübner G., Wray V., Nahrstedt A. 1999. Flavonol oligosaccharides from the seeds of *Aesculus hippocastanum*. *Thieme. Planta Medica*. 65 (7): 636-642.
- Ianovici N., Ciocan G.V., Matica A., Scurtu M., Şesan T.E. 2012. Study on the infestation by *Cameraria ohridella* on *Aesculus hippocastanum* foliage from Timișoara, Romania, *Annals of West University of Timișoara, ser. Biology*, XV (1): 67-80
- Ianovici N., Latiş A., Rădac I.A. 2017. Foliar traits of *Juglans regia*, *Aesculus hippocastanum* and *Tilia platyphyllos* in urban habitat. *Romanian Biotechnological Letters*. 22 (2): 12400-12408.
- Jamzad S., Fassihi R. 2006. Role of Surfactant and pH on Dissolution Properties of Fenofibrate and Glipizide - A Technical Note. *Springer. AAPS PharmSciTech*. 7 (2).
- Kapusta I., Janda B., Szajwaj B., Stocmal A., Piacente S., Pizza C., Franceschi F., Franz C., Oleszek W. 2007. Flavonoids in Horse Chestnut (*Aesculus hippocastanum*) seeds and powdered waste water byproducts *J. Agric. Food Chem*. 55: 8485–8490.
- Kermode A.R., Bewley J.D. 1985. Developing seeds of *Ricinus communis* L., when detached and maintained in an atmosphere of high relative humidity, switch to a germinative mode without the requirement for complete desiccation. *Plant Physiology* 90: 702–707.
- Kim M.Y. 2003. Composition containing horse chestnut extract for anti-angiogenic and matrix metalloproteinase inhibitory activity. *Angiolab Inc. WO 03/035092 A1*, 2003.
- Masaki H., Sakaki S., Atsumi T., Sakurai H. 1995. Active-oxygen scavenging activity of plant extracts. *Biol Pharm. Bull.* 18: 162–166.
- Matsuda H., Li Y., Murakami T., Ninomiya K., Araki N., Yoshikawa M., Johji Y. 1997. Antiinflammatory effects of escins Ia, Ib, IIa, and IIb from horse chestnut: the seeds of *Aesculus hippocastanum* L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7: 1611–1616.
- Morimoto S., Nonaka G.I., Nishioka I. 1987. Tannins and related compounds. LIX. Aesculitannins, novel proanthocyanidins with doubly-bonded structures from *Aesculus hippocastanum* L. *The Pharmaceutical Society of Japan. Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 35: 4717-4729.
- Oszmiański J., Kalisz S., Wojdyło A. 2014. The Content of Phenolic Compounds in Leaf Tissues of White (*Aesculus hippocastanum* L.) and Red Horse Chestnut (*Aesculus carea* H.) Colonized by the Horse Chestnut Leaf Miner (*Cameraria ohridella* Deschka & Dimić). *Molecules*.19: 14625-14636.
- Pritchard H.W., Steadman K.J., Nash J.V., Jones C. 1999. Kinetics of dormancy release and the high temperature germination response in *Aesculus hippocastanum* seeds. *Journal of Experimental Botany* 50: 1507–1514.
- Qusaj Y., Leng A., Alshihabi F., Krasniqi B., Vandamme T. 2012. Development strategies for herbal products reducing the influence of natural variance in dry mass on tableting properties and tablet characteristics. *Pharmaceutics*. 4 (4): 501-516.
- Samarth R.M., Krishna V. 2007. Evaluation of radical scavenging activity of certain plant extract using cell free assays. *Pharmacologyonline*. 1: 125- 137.
- Sirtori C.R. 2001. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Elsevier. Pharmacology Research*. 44: 183-193.
- Spaniol B., Bica V.C., Ruppenthal L.R., Volpato M.R., Petrovick P.R. 2009. Compressional behavior of a mixture of granules containing high load of *Phyllanthus niruri* spray-dried extract and granules of adjuvants: Comparison between eccentric and rotary tablet machines. *Springer. AAPS PharmSciTech*. 10: 1013-1023.
- Stanley C.J., Tustin D.S., Lupton G.B., McCartney S., Cashmore W.M., De Silva H.N. 2000. Towards understanding the role of temperature in apple fruit growth responses in three geographical regions within New Zealand. *Journal of Horticultural Science and Biotechnology* 75: 413–422.
- Suter A., Bommer S., Rechner J. 2006. Treatment of Patients With Venous Insufficiency With Fresh Plant Horse Chestnut Seed Extract: A Review of 5 Clinical Studies. *Advances In Natural Therapy*. 23 (1): 179- 190.

DATCU et al: Aesculus hippocastanum L. - aspects regarding physiology and pharmaceutical properties

- Tompsett P.B., Pritchard H.W. 1993. Water status changes during development in relation to the germination and desiccation tolerance of *Aesculus hippocastanum* L. seeds. *Annals of Botany*. 71: 107–116.
- Vašková J., Fejerčáková A., Mojžišová G., Vaško L., Patlevič P. 2015. Antioxidant potential of *Aesculus hippocastanum* extract and escin against reactive oxygen and nitrogen species. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19: 879-886.
- Wang H., Cao G., Prior R.I. 1996. Total Antioxidant Capacity Of Fruits. *J Agric Food Chem*. 44: 701-705.
- Welbaum G.E., Bradford K.J. 1989. Water relations of seed development and germination in muskmelon (*Cucumis melo* L.). II. Development of germinability, vigour and desiccation tolerance. *Journal of Experimental Botany* 40: 1355–1362.
- Wilkinson J.A., Brown A.M.G. 1999. Horse chestnut – *Aesculus hippocastanum*: potential applications in cosmetic skin-care products. *Int. J. Cosmetic Sci*. 1999, 21, 437–447.
- Wulff R.D. 1995. Environmental maternal effects on seed quality, pp. 491-505. In: *Seed development and germination*. Kigel J., Galili G. (eds). New York, USA: Marcel Dekker Inc.