
Eugenolo ed *Eugenia caryophyllata*

Profilo farmacologico e terapeutico

S. RICCIUTI*, C. CARDINI**

***Eugenol and E. caryophyllata*: pharmacological and therapeutic aspects.**

E. caryophyllata (fam. *Myrtaceae*) is almost everywhere known for cloves, a common kitchen spice and a drug for home medicine, also used by food industry for flavour and taste correction.

E. caryophyllata is rich of oil, which can be extracted by distillation of cloves, leaves and branches. The main constituent of oil is eugenol (4-allyl-2-methoxyphenol).

A number of beneficial effects of cloves, essential oil and eugenol have since been emphasized, including local anesthetic, analgesic, antiinflammatory, antiplatelet, digestive, spasmolytic, antioxidant, antimicrobial and antiviral activities. Eugenol is widely used in the dental profession because it is an effective material that is incorporated into many dental products.

After oral ingestion eugenol is rapidly absorbed, widely metabolized and almost completely excreted in the urine within 24 hours.

E. caryophyllata and its derivatives can produce both local irritative and cytotoxic effects, as well as hypersensitivity reactions. Caution must be used in children and pregnant women.

In conclusion, *E. caryophyllata* represents a natural remedy potentially useful in the treatment of several diseases, as demonstrated by a growing international literature.

Key words: *E. caryophyllata* – Eugenol – Pharmacology – Therapeutic use – Adverse effects

Nome botanico: *Eugenia caryophyllata*
Famiglia: *Myrtaceae*

Introduzione^{3,6,7}

Sinonimi^{1,2,3,4,5}: *Caryophyllus aromaticus* L., *Eugenia aromatica* (L.) Baili, *Eugenia caryophylla* Thumb., *Eugenia caryophyllus* (C. Spreng.) Bull. et Harr., *Jambosa caryophyllus* (Spreng.) Nied., *Myrtus caryophyllus* Spreng., *Syzygium aromaticum* (L.) Merril et L. M. Perry.

E. caryophyllata è nota pressoché ovunque per le proprietà terapeutiche e culinarie della sua droga, rappresentata dai fiori non ancora sbocciati ed essiccati al sole, anche noti come “chiodi di garofano”.

Nomi stranieri^{2,3}: Clove (ingl.) – Gewurzelke (ted.) – Girofle, Giroflier (franc.) – Jerofle (spagn.).

Il nome botanico *E. caryophyllata* è stato coniato in onore del celebre condottiero Eugenio Francesco di Savoia, mentre l'appellativo “chiodi di garofano” si

* Accademia Romana di Storia della Farmacia e di Scienze Farmaceutiche – Scuola di Perfezionamento in Fitoterapia, Università di Viterbo.

** Accademia Romana di Storia della Farmacia e di Scienze farmaceutiche.

Per la corrispondenza: Dott. Sergio Ricciuti, via Secondino Pagano 7, 03043 Cassino (FR).

riferisce al fatto che i boccioli della pianta essiccati al sole somigliano a piccoli chiodi di colore bruno e che l'essenza da essi emanata ricorda quella del garofano comune (*Dianthus caryophyllus*, fam. *Caryophyllaceae*).

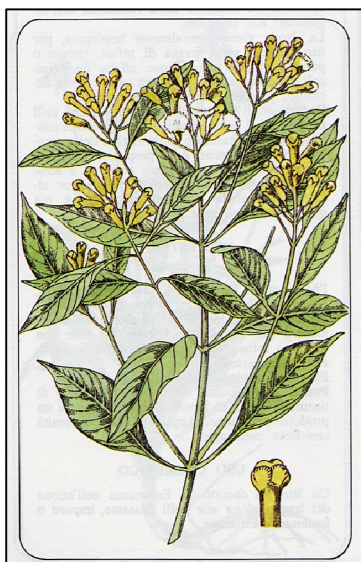


Figura 1 – *E. caryophyllata*.

Le isole Molucche, arcipelago dell'Oceano Indiano da cui provenivano originariamente i chiodi di garofano, erano chiamate in passato "isole delle spezie", in quanto caratterizzate da una vegetazione lussureggiante costituita da piante aromatiche in grado di propagare nell'aria fragranze intense, le quali investivano i naviganti che si avvicinavano controvento alle coste.

I Portoghesi e gli Olandesi, che vantarono il controllo delle isole a partire dal XVI secolo d.C., conservarono il monopolio di questa spezia con un rigoroso sistema di sorveglianza militare, il quale doveva impedire che i semi e le piante di *E. caryophyllata* potessero essere trapiantati altrove. Solo verso la fine del XVIII secolo d.C. i primi esemplari furono importati a Zanzibar, nelle Antille e nelle isole Mauritius, dove sono oggi largamente coltivate.

I chiodi di garofano erano molto utilizzati nella medicina tradizionale cinese ed indiana per le proprietà digestive,

antispasmodiche, analgesiche, anestetiche, antiinfettive, antiparassitarie, toniche e stimolanti. Nell'antica Cina gli alti dignitari di corte usavano purificare l'alto masticando chiodi di garofano prima di presentarsi al cospetto dell'imperatore e di rivolgergli la parola. L'olio essenziale di *E. caryophyllata* era utilizzato anche dagli Egizi nelle pratiche di imbalsamazione per l'elevato potere antimicrobico.

L'utilizzo dei chiodi di garofano in campo medico ed alimentare si diffuse largamente anche in Occidente a partire dal IV-V secolo d.C. A Roma fu introdotta l'usanza di benedire i chiodi di garofano il 24 giugno, giorno dedicato a S. Giovanni Battista e prossimo al solstizio d'estate, un momento ritenuto sacro, da cui potevano scaturire benefici influssi soprannaturali. Nella basilica di San Giovanni in Laterano i chiodi di garofano venivano posti sull'altare raccolti in sacchetti di seta bianca e, dopo la benedizione, distribuiti al clero ed al popolo per propiziare la salute fisica e spirituale. I chiodi di garofano hanno conservato ancora oggi in diversi paesi la fama di allontanare i mali e di propiziare salute e benessere.

Attualmente i chiodi di garofano, l'olio essenziale estratto dai bottoni fiorali, dalle foglie e dai rami di *E. caryophyllata* e, più raramente l'eugenolo, il costituente principale dell'olio essenziale, vengono impiegati soprattutto come aromatizzanti in cucina e nell'industria alimentare; i principali prodotti a base di chiodi di garofano e derivati comprendono bevande alcoliche (amari, vermouth) ed analcoliche, dolci, prodotti da forno, gelatine e pudding, carne e derivati, condimenti e salse.

I chiodi di garofano e l'olio essenziale di *E. caryophyllata* sono usati anche in campo cosmetico come componenti aromatici in dentifrici, saponi, detergenti, creme, lozioni e profumi.

L'olio essenziale viene largamente impiegato in odontoiatria per le sue proprietà analgesiche, anestetiche locali, antisettiche ed antinfiammatorie.

In Indonesia i chiodi di garofano entrano nella composizione delle sigarette Kretek, costituite per due terzi da tabacco e per un terzo da chiodi di garofano in polvere.

L'eugenolo è sfruttato dall'industria chimica come punto di partenza per la sintesi della vanillina.

Botanica^{2,4}

E. caryophyllata è un piccolo albero sempreverde alto circa 10-15 m, con tronco liscio, corteccia giallo-grigiastra e chioma conica nell'albero giovane, che diventa tondeggiante nell'albero adulto. Le foglie sono opposte, picciolate, ovali o lanceolate, coriacee, di colore che va dal rosato (da giovani) al verde scuro-bruno (a maturità), e dall'odore aromatico pungente per la presenza di numerose ghiandole oleifere che appaiono in trasparenza come punti traslucidi. L'infiorescenza consiste in un racemo composto terminale contenente 20-25 fiori. I fiori sono piccoli, con un breve peduncolo ed un calice allungato di colore verde chiaro, che diventa rosa e poi rosso, con quattro lobi su cui si sviluppano quattro petali bianchi concavi e sovrapposti, formanti una calotta emisferica che si stacca tutta insieme durante la fioritura. Il frutto è una bacca, coronata dai sepali persistenti, con due logge contenenti numerosi semi.

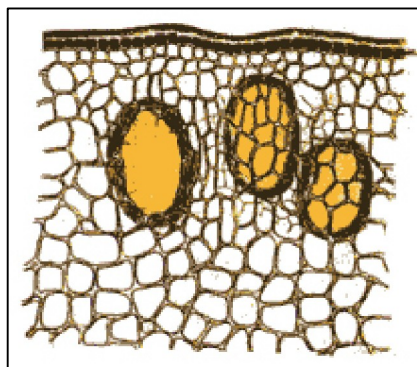


Figura 2 – *E. caryophyllata*, cellule oleifere.

Habitat⁴

Indigena delle Molucche e delle Filippine Meridionali, *E. caryophyllata* è attualmente coltivata in molte aree tropicali dell'Africa (soprattutto Madagascar e Repubblica Unita della Tanzania), del Sud America, dell'Indonesia, della Malesia e dello Sri Lanka.



Figura 3 – Chiodi di garofano.

Parti utilizzate^{1,2,4,5,7,8,9}

La droga di *E. caryophyllata* è rappresentata dai boccioli fiorali, detti anche "chiodi di garofano" (*Caryophylli flos*, F.U.I.); questi vengono raccolti 1-2 giorni prima della fioritura, quando i calici sono rosati, separati dal peduncolo ed essiccati al sole.

I chiodi di garofano hanno una lunghezza compresa mediamente tra i 10 e i 20 mm e sono formati da una base sottile, allungata, cilindrica o quadrangolare, detta *ipanzio*, rappresentata dalla porzione inferiore del calice, sovrastata da una calotta emisferica, che comprende la porzione superiore del calice e la corolla; il colore varia dal marrone-rossastro chiaro al marrone scuro (il colore scuro indica una qualità inferiore); l'odore è forte, caldo, molto aromatico; il sapore è pungente, speziato e seguito da una lieve sensazione di intorpidimento.

La droga non deve contenere più del

4% di boccioli aperti, peduncoli e frutti, non più del 2% di gemme deteriorate e non più dello 0,5% di altri materiali estranei.

Per distillazione in acqua dei bottoni fiorali si ottiene l'olio essenziale di *E. caryophyllata* (*Caryophylli aetheroleum*, F.U.I.). L'olio essenziale può essere ricavato, sebbene con una resa minore, anche dalle foglie e dai rami della pianta, rispettivamente per distillazione in acqua ed in corrente di vapore.

L'olio dei bottoni fiorali è considerato di qualità superiore rispetto a quello dei rami e delle foglie in caso di impiego come aromatizzante, in quanto dotato di una fragranza più fine e gradevole.

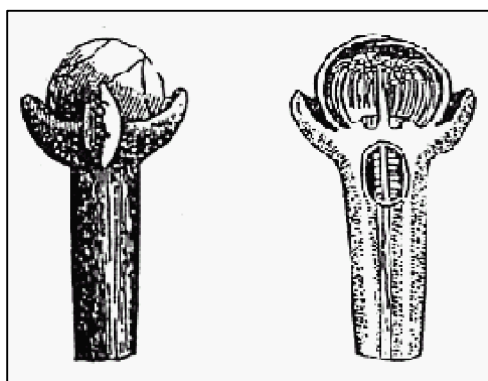


Figura 4 – Bocciole fiorale; bocciole fiorale sezione.

Composizione^{2,3,5, 6,9,10,11,12,13,14,15}

I principali costituenti dei chiodi di garofano sono rappresentati da: olio essenziale (15-18%)ⁱ, tannini (10-12%), flavonoidi (quercetina, eugenina, canferolo, ramnetina), mucillagini ed olio grasso.

L'olio essenziale contiene soprattutto eugenolo (60-90%)ⁱⁱ, α - e β -cariofillene (5-12%) ed acetato di eugenile (2-27%). L'eugenolo, anche noto come allil guaiacolo, è un derivato del fenolo (4-allil 2-metossi fenolo) fortemente aromatico,

ⁱ La F.U.I. prescrive per *Caryophylli flos* un contenuto in essenza non inferiore a 150 ml/Kg.

ⁱⁱ La F.U.I. prescrive per *Caryophylli aetheroleum* un contenuto in fenoli, calcolati come eugenolo, non inferiore all'85% e non superiore al 93% in volume.

presente anche nell'olio essenziale di noce moscata, cannella ed altre piante. Il cariofillene è un sesquiterpene presente anche nell'olio essenziale di luppolo, caratterizzato da un odore intermedio tra quello dei chiodi di garofano e quello della trementina.

E. caryophyllata rappresenta, tra le piante aromatiche, quella con la più alta resa di olio essenziale. I rami e le foglie di *E. caryophyllata* contengono quantitativi di essenza di gran lunga inferiori a quelli dei chiodi di garofano e pari, rispettivamente, al 4-6% ed al 2-3%.

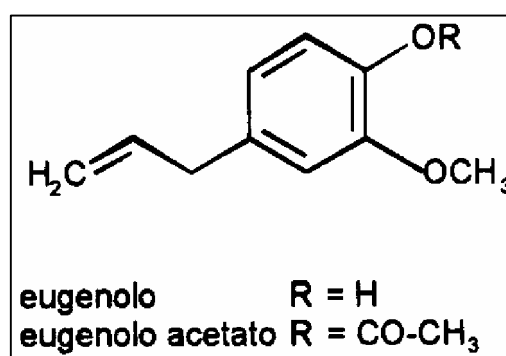


Figura 5 – Eugenolo, acetato di eugenile.

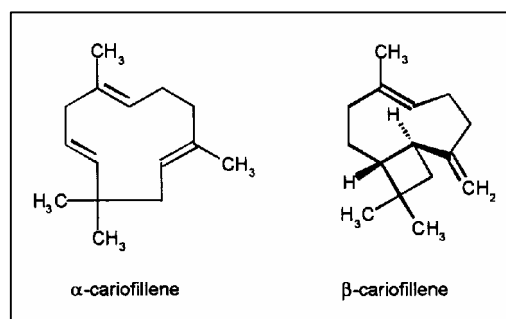


Figura 6 – α - e β -cariofillene.

Farmacocinetica¹⁶

In seguito a somministrazione orale, l'eugenolo viene assorbito e metabolizzato molto rapidamente; l'escrezione urinaria è completa entro 24 ore.

La principale via di eliminazione dell'eugenolo è quella renale, attraverso cui viene escreto circa il 95% della dose.

Meno dello 0,1% della dose è

eliminato immodificato con le urine; il restante 99,9% è rappresentato da coniugati dell'eugenolo e di nove metaboliti, in particolare da eugenolo-glucuronide e da eugenolo solfato, che da soli costituiscono il 50% circa dei coniugati.

Altre vie metaboliche dell'eugenolo sono rappresentate dalla via epossido-diolo, dalla sintesi di un tiofenolo e di un acido propionico sostituito, dall'ossidazione allilica e dalla migrazione del doppio legame.

Attività terapeutiche^{2, 3,7,8,10,11,13}

E. caryophyllata ha mostrato attività farmacologiche e terapeutiche a livello di vari organi ed apparati (Tabella 1).

Queste attività sono alla base delle principali indicazioni cliniche di *E. caryophyllata*, che comprendono affezioni odontostomatologiche, gastrointestinali, respiratorie e reumatiche.

Tabella 1 – Principali attività farmacologiche e terapeutiche di *E. caryophyllata*.

Organi ed apparati	Attività farmacologica e terapeutica
Apparato neuromuscolare	Anestetica locale, analgesica, antinevralgica, antinfiammatoria, antireumatica
Apparato digerente	Aperitiva, carminativa, proteolitica, antiemetica
Apparato respiratorio	Espettorante, bechica, antisettica
Sistema nervoso centrale	Stimolante, sedativa, ipnotica
Muscolatura liscia viscerale	Spasmolitica, tonica uterina
Cute ed annessi cutanei	Cicatrizzante
Sangue ed organi ematopoietici	Antiaggregante piastrinica
Agenti infettivi e parassiti	Antibatterica, antimicotica, antivirale, antielmintica, insettorepellente
Altro	Antiossidante, antistaminica, afrodisiaca

Farmacologia sperimentale

Molteplici attività farmacologiche e terapeutiche di *E. caryophyllata* sono state dimostrate attraverso indagini sperimentali *in vitro* ed *in vivo* nell'animale ed in alcuni casi nell'uomo.

Attività antimicrobica

L'olio essenziale di chiodi di garofano rientra tra quelle che Paul Belaiche descrisse come "essenze maggiori", ossia a più elevata azione antimicrobica, insieme ad altri oli essenziali con un "chemiotipo" a fenoli, come quelli di origano, santoreggia, cannella e timo.

Nel caso di *E. caryophyllata*, il più importante derivato fenolico responsabile dell'azione antimicrobica è l'eugenolo.

In ambito sperimentale, l'eugenolo isolato dall'olio essenziale e diversi estratti acquosi, etanolic e cloroformici dei boccioli floreali hanno mostrato *in vitro* un'ampio spettro di attività antibatterica, contro batteri Gram-positivi e Gram-negativi, ed antimicotica.^{3,4,8,11} Il succo dei

boccioli ha inibito *in vitro* la crescita di *Mycobacterium tuberculosis*.⁴

Per l'azione antimicrobica *E. caryophyllata* trova impiego nella medicina popolare sotto forma di preparazioni topiche ad azione antisettica della cute e dell'orofaringe. L'odontoiatria utilizza tuttora ed in modo rilevante l'eugenolo per disinfettare le cavità dentarie, per la cura della carie e per attenuare il dolore.^{2,3,4}

Per la tintura dei chiodi di garofano (15% in alcol al 70%) sono stati citati effetti positivi nel trattamento della dermatofitosi del piede d'atleta.¹³

Attività antivirale

Indagini sperimentali *in vitro* ed *in vivo* nel topo hanno evidenziato per gli estratti acquosi dei boccioli floreali di *E. caryophyllata* un'attività antivirale contro il virus dell'Herpes Simplex di tipo 1 (HSV-1), del morbillo e della poliomielite di tipo 1. Questa attività sarebbe dovuta alla capacità del fitocomplesso di inibire la replicazione virale.⁴

L'eugenolo ha mostrato *in vitro*

un'attività antivirale contro l'HSV e l'adenovirus-6.⁴

In un recente studio l'eugenolo ha mostrato di inibire *in vitro* la replicazione di HSV-1 e HSV-2 e di agire in sinergia con aciclovir. Nello stesso studio, l'applicazione topica di eugenolo ha ritardato lo sviluppo della cheratite indotta dall'HSV in un modello sperimentale nel topo.¹⁷

Diversi studi sperimentali *in vitro* ed *in vivo* nel topo hanno evidenziato una potente attività antivirale del flavonoide eugenina nei confronti dell'HSV.^{4,8,10}

Attività antiinfiammatoria

L'eugenolo ed un estratto metanolico dei boccioli hanno esibito attività antiflogistica ed antireumatica in vari modelli sperimentali di infiammazione e di artrite, in seguito sia ad applicazione topica che a somministrazione intragastrica.⁴

L'azione antinfiammatoria di *E. caryophyllata* potrebbe essere almeno in parte riconducibile ad un'inibizione della sintesi di prostaglandine e leucotrieni: infatti, l'eugenolo ha inibito l'attività della cicloossigenasi e della lipossigenasi in un modello sperimentale *in vitro* ed ha inibito la biosintesi delle prostaglandine e dei trombossani in diversi sistemi biologici.⁴

Un recente studio ha dimostrato che l'eugenolo sopprime *in vitro* l'espressione genica della cicloossigenasi 2; considerato che questo enzima svolge un ruolo fondamentale non solo nei processi infiammatori, ma anche nella carcinogenesi del colon, gli Autori suggeriscono un potenziale impiego dell'eugenolo come antiflogistico e nella prevenzione di alcuni tumori.¹⁸

Altri meccanismi d'azione potrebbero essere alla base dell'attività antiflogistica della droga, come dimostrato dal fatto che un estratto metanolico dei boccioli alla concentrazione di 0,1 mg/ml ha inibito *in vitro* la produzione di interleuchina-8 indotta dai lipopolisaccaridi

nei macrofagi di ratto.⁴

Attività antiossidante

Estratti dei boccioli con etere di petrolio e con cloruro di etilene hanno esibito *in vitro* una potente attività antiossidante. Un estratto metanolico dei boccioli ha inibito la perossidazione lipidica indotta dal tetracloruro di carbonio, da ADP più acido arachidonico e da ADP più NADPH. L'attività antiossidante dell'eugenolo è stata dimostrata in una vasta tipologia di sistemi *in vitro*.^{2,4}

Secondo i risultati di un recente studio, i chiodi di garofano avrebbero effetti inibitori sulla modificazione ossidativa dei lipidi e delle proteine.¹⁹

Attività spasmolitica

L'olio essenziale di *E. caryophyllata* ha dimostrato *in vitro* un'attività spasmolitica sulla muscolatura liscia della trachea e dell'intestino di cavia isolati.⁴

L'attività spasmolitica dell'olio essenziale è probabilmente da attribuirsi al suo contenuto in acetato di eugenolo.¹³

Attività ipnotica e sedativa

L'eugenolo e il cariofillene hanno esercitato un effetto narcotico dopo la somministrazione ai topi di dosi elevate per via endovenosa (200-400 mg/kg di peso corporeo) ed un effetto sedativo dopo la somministrazione agli stessi animali di basse dosi per via intragastrica (1-100 mg/kg di peso corporeo).⁴

L'azione sistemica dell'olio essenziale di *E. caryophyllata* sul sistema nervoso centrale contrasta con quella stimolante ottenuta in aromadiffusione.¹¹

Attività antiaggregante piastrinica

L'eugenolo sembra interferire con il processo di coagulazione del sangue attraverso il blocco della cicloossigenasi e la sintesi dei trombossani, con conseguente inibizione dell'aggregazione piastrinica.⁴

I risultati di una recente indagine sperimentale *in vitro* sembrano dimostrare

come l'eugenolo sia in grado di inibire l'aggregazione piastrinica con una potenza superiore a quella dell'aspirina. L'azione antiaggregante sarebbe reversibile e potrebbe derivare, secondo gli Autori, dalla combinazione di due effetti, l'inibizione della formazione di trombossano da parte delle piastrine e lo spostamento della cascata dell'acido arachidonico verso alcuni prodotti della lipossigenasi (12-HPETE).²⁰

Altre attività

L'olio (ed anche l'eugenolo) e l'estratto acquoso aumentano in modo significativo l'attività della tripsina.¹¹

L'olio essenziale ha mostrato *in vitro* una potente attività antielmintica.²¹

Preparazioni fitoterapiche

La tradizione medica popolare ha tramandato fino ai giorni nostri alcune preparazioni fitoterapiche a base di *E. caryophyllata* da utilizzare soprattutto nelle turbe digestive, come lo *spirito di melissa composto*, e nelle malattie da raffreddamento, come il *vino brulè*.

Spirito di melissa composto. Melissa foglie p. 5, Cedro Corteccia p. 3, Noce Moscata p. 2, Cannella p. 1, Chiodi di Garofano p. 1, Alcool 60° p. 120. Si distilla a b.m. dopo 24 ore di macerazione per ottenere p. 80. 1 cucchiaino da caffè in mezzo bicchiere d'acqua.

Vino brulè. Far bollire una tazza di buon vino rosso con un chiodo di garofano ed un pezzetto di scorza di arancia. Addolcire con molto miele e bere subito, ben caldo. Una variante prevede anche la presenza di un frammento di cannella ed un pizzico di noce moscata; in questo caso può essere usato anche come digestivo.

L'ultima edizione della F.U.I.²² riporta la monografia di una preparazione a base di eugenolo e clorobutanolo, da utilizzare in gocce nel dolore associato a carie dentaria:

Eugenolo e clorobutanolo soluzione

dentale (gocce odontalgiche). “La soluzione dentale di eugenolo e clorobutanolo contiene il 10 per cento m/m di eugenolo e il 2 per cento m/m di clorobutanolo emidrato in adeguato veicolo etero alcoolico aromatizzato”.

Effetti avversi

Come tutti gli oli essenziali a base di fenoli, l'olio essenziale di *E. caryophyllata* provoca irritazioni cutanee e sensibilizzazione anche a bassi dosaggi, e potenziale epatotossicità a dosaggi più elevati.^{11,3,13} Quindi, soprattutto in presenza di dermatiti (via topica), forme infiammatorie intestinali ed ulcera peptica (via orale), deve essere usato con cautela, in quanto potrebbe scatenare irritazioni o fenomeni allergici difficilmente prevedibili.^{6,10}

In letteratura sono riportati diversi casi di pazienti trattati in ambito odontoiatrico con preparazioni a base di eugenolo, che hanno sperimentato fenomeni irritativi locali e citotossici a carico della mucosa del cavo orale e reazioni di ipersensibilità.^{23,24,25}

Flos caryophylli è controindicato in caso di nota allergia a piante appartenenti alla famiglia delle *Myrtaceae*.⁴

Non sono disponibili dati clinici riguardanti gli effetti teratogeni in gravidanza, ed altri effetti avversi nel puerperio e nei bambini; di conseguenza, *E. caryophyllata* non deve essere somministrata durante la gravidanza o l'allattamento e ai bambini senza la supervisione del medico.⁴

I test di mutagenesi *in vitro* eseguiti impiegando il *Salmonella/microsome assay* sono contrastanti: l'eugenolo non è risultato mutageno (fino a 600 mg/piastra), mentre un estratto di chiodi di garofano con etanolo al 95% è risultato mutageno alla concentrazione di 10 mg/piastra quando è stato utilizzato il ceppo TAI 02.⁴

L'eugenolo non si è dimostrato

mutageno *in vivo* nel topo alla dose di 200 mg/kg i.m.⁴

L'intossicazione da olio essenziale di chiodi di garofano è stata descritta in letteratura con sintomi simili a quelli dell'overdose da paracetamolo: coagulopatie, danno epatico acuto e coma.²⁶

In seguito ad ingestione accidentale di olio essenziale di chiodi di garofano, sono stati registrati coagulazione intravascolare disseminata, necrosi epatocellulare, depressione del sistema nervoso centrale, anomalie urinarie ed acidosi.^{27,28}

RIASSUNTO

Ricciuti S., Cardini C.: *Eugenolo ed E. caryophyllata: profilo farmacologico e terapeutico.*

E. caryophyllata (fam. *Myrtaceae*) è nota pressoché ovunque per i chiodi di garofano, una comune spezia da cucina ed un rimedio per la medicina familiare, anche usato dall'industria alimentare come correttivo dell'odore e del sapore.

E. caryophyllata è ricca di essenza, che può essere estratta per distillazione dei chiodi di garofano, delle foglie e dei rami. Il principale costituente dell'olio essenziale è l'eugenolo (4-allil-2-metossifenolo).

Numerose attività farmacologiche e terapeutiche dei chiodi di garofano, dell'olio essenziale e dell'eugenolo sono state sino ad oggi evidenziate, quali quella anestetica locale, analgesica, antinfiammatoria, antiaggregante piastrinica, spasmolitica, antiossidante, antimicrobica ed antivirale. L'eugenolo è ampiamente utilizzato in ambito dentistico in quanto rappresenta un efficace materiale incorporato in numerosi prodotti odontoiatrici.

Dopo somministrazione orale l'eugenolo viene rapidamente assorbito, ampiamente metabolizzato e quasi completamente escreto nelle urine entro 24 ore.

E. caryophyllata ed i suoi derivati possono produrre effetti irritativi locali e citotossici e reazioni di ipersensibilità. Particolari cautele vanno adottate in gravidanza ed in pediatria.

In conclusione, *E. caryophyllata* rappresenta un rimedio naturale potenzialmente utile in trattamento di numerose affezioni, come dimostrato da una fiorente letteratura internazionale.

Bibliografia

- ¹ *Enciclopedia delle erbe medicinali* – Cecchini T – De Vecchi Editore – 1988 – pag. 124.
- ² *Scoprire riconoscere usare le erbe* – Bon U, Patri G – Fabbri Editore – 2001 – pagg. 652-3.
- ³ *Dizionario di fitoterapia e piante medicinali* – Campanili E – Tecniche Nuove – pagg. 111-2.
- ⁴ *O.M.S.: monografie di piante medicinali* – volume 2 – S.I.FIT. 2004 – pagg. 45-54.
- ⁵ *F.U.I. IX Ed. Droghe vegetali e preparazioni* – Ministero della Sanità Commissione Permanente per la Revisione e la Pubblicazione della Farmacopea Ufficiale – Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato – pagg. 157-164.
- ⁶ *Fitoterapia* – Firenzuoli F – Masson III ed. – 2002 (cd-rom, monografia “chiodi di garofano”).
- ⁷ *Aromaterapia* – Lucheroni MT, Padrini F – Fabbri Editori – 2001 – pagg. 145-7.
- ⁸ *Enciclopedia delle piante medicinali utilizzate negli alimenti nei farmaci e nei cosmetici* – Leung AY, Foster S – Planta Medica – 2000 – pagg. 176-8.
- ⁹ *European Pharmacopoeia, III Ed.* – Strasbourg, Council of Europe – 1996.
- ¹⁰ *Fitoterapia* – Firenzuoli F – Masson III ed. 2002 – pagg. 42, 141, 202.
- ¹¹ *Salute e benessere con gli oli essenziali* – Camporese A – Tecniche Nuove – 2003 – pag. 96.
- ¹² *Nuovo erbario figurato* – Negri G - Hoepli U editore – 1991 – pagg. 60-1.
- ¹³ *Farmacognosia* – Capasso F, De Pasquale R, Grandolini G, Mascolo N – Springer – 2000 – pagg. 127, 135, 193, 208, 239, 254.
- ¹⁴ *Dizionario ragionato di erboristeria e fitoterapia* – Bruni A, Nicoletti M – Piccin – 2003 – pag. 460.
- ¹⁵ *Chimica e farmacologia delle piante medicinali* – Perdetti M – Studio Edizioni – pagg. 64-71.
- ¹⁶ The metabolism of eugenol in man. Fischer IU, von Unruh GE, Dengler HJ. *Xenobiotica*. 1990 Feb; 20(2): 209-22.
- ¹⁷ In vitro and in vivo activity of eugenol on human herpesvirus. Benencia F, Courreges MC. *Phytother Res*. 2000 Nov; 14(7): 495-500.
- ¹⁸ Eugenol suppresses cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated mouse

-
- macrophage RAW264.7 cells. Kim SS, Oh OJ, Min HY, Park EJ, Kim Y, Park HJ, Nam Han Y, Lee SK. *Life Sci.* 2003 Jun 6; 73(3): 337-48.
- ¹⁹ Inhibitory effects of aromatic herbs on lipid peroxidation and protein oxidative modification by copper. Toda S. *Phytother Res.* 2003 May; 17(5): 546-8.
- ²⁰ Antiplatelet principles from a food spice clove (*Syzygium aromaticum* L) Srivastava KC. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1993 May; 48(5): 363-72.
- ²¹ Anthelmintic activity of essential oil of *Ocimum sanctum* and eugenol. Asha MK, Prashanth D, Murali B, Padmaja R, Amit A. *Fitoterapia.* 2001 Aug; 72(6): 669-70.
- ²² *F.U.I. XI Ed.* – Ministero della Salute Commissione Permanente per la Revisione e la Pubblicazione della Farmacopea Ufficiale – Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato – pag. 919.
- ²³ Adverse reactions associated with the use of eugenol in dentistry. Sarrami N, Pemberton MN, Thornhill MH, Theaker ED. *Br Dent J.* 2002 Sep 14; 193(5): 257-9.
- ²⁴ Chronic urticaria due to dental eugenol. Grade AC, Martens BP. *Dermatologica.* 1989; 178(4): 217-20.
- ²⁵ Acute allergic reaction to eugenol. Barkin ME, Boyd JP, Cohen S. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984 Apr; 57(4): 441-2.
- ²⁶ Near fatal ingestion of oil of cloves. Hartnoll G, Moore D, Douek D. *Arch Dis Child.* 1993 Sep; 69(3): 392-3.
- ²⁷ Disseminated intravascular coagulation and hepatocellular necrosis due to clove oil. Brown SA, Biggerstaff J, Savidge GF. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1992 Oct; 3(5): 665-8.
- ²⁸ Clove oil ingestion in an infant. Lane BW, Ellenhorn MJ, Hulbert TV, McCarron M. *Hum Exp Toxicol.* 1991 Jul; 10(4): 291-4.