



Centella

Centella asiatica

Nome botanico

Centella asiatica (L.) Urban. (Apiaceae)

Parti usate

Parti aeree.

Componenti principali

Derivati triterpenici: esteri-osidi triterpenici (asiaticoside e madecassoside); acidi triterpenici liberi (acido asiatico e acido madecassico).

Attività farmacologica

Attività capillaro-protettrice, flebotonica, blanda attività diuretica, antiedemigena e riepitelizzante.

Impiego clinico

Insufficienza venosa degli arti inferiori (stati varicosi, edemi da stasi ematica). Cellulite. Cicatrizzante.

Controindicazioni

La droga è controindicata in soggetti con comprovata ipersensibilità alle Apiaceae.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

La frazione triterpenica di *Centella asiatica* risulta priva di attività teratogena o di altri effetti negativi sulla gravidanza e l'allattamento. Tuttavia, poiché non sono noti studi clinici controllati sul fitocomplesso totale di *Centella asiatica*, in conformità con la prassi medica generale, il prodotto non deve essere utilizzato in queste condizioni senza prima aver sentito il parere del medico.

Interazioni

Nessuna nota.

Effetti indesiderati

Nessuno degno di nota.

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 dai triterpeni: asiaticoside (40%), acido asiatico (30%) ed acido madecassico (30%), centelloside.

Nel fitocomplesso di *Centella asiatica* sono inoltre presenti altri componenti della frazione triterpenica: acidi ed esteri-ossidi triterpenici (madecassoside ed altri composti, alcuni isomeri delle forme note ed altri con struttura differente); tannini; olio essenziale (0.1%); 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* è stata studiata dopo una somministrazione orale in un volontario sano. L'asiaticoside e gli acidi asiatico e madecassico, risultano ben assorbiti già dopo una singola somministrazione; non si osservano riduzioni nella biodisponibilità sistemica di principi attivi in somministrazione ripetuta, a garanzia dell'attività del prodotto anche in trattamenti di lunga durata¹. 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 preparato².

¹ "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. *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).

² "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 ± 250 ng.h/ml following asiatic acid compared to 606 ± 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,

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 e promuove la cheratinizzazione, inoltre l'asiaticoside sembra agire attraverso un meccanismo inibitorio nella sintesi di collagene e mucopolisaccaridi del tessuto connettivo³. La frazione triterpenica della *Centella asiatica* favorisce una normalizzazione del connettivo perivascolare che favorisce il mantenimento del tono e dell'elasticità della parete vascolare venosa⁴. Attraverso una riduzione della stasi ematica e della permeabilità endoteliale (azione antiedematosa), 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 venosi⁵.

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 O₂ e CO₂, indice di una migliore emodinamica. È da notare che l'efficacia terapeutica della FTTCA è risultata dose-dipendente⁶, dati

Graham DJ. The comparative steady-state bioavailability of the active ingredients of Madecassol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1993; 18: 323-6).

³ Morisset R., Côté N. G., Panisset J. C., Jemni L., Camirand P., Brodeur A. Evaluation of the healing activity of hydrocotyle tincture in the treatment of wounds. *Phytother Res* 1987; 1(3):117-121.

⁴ "TTFCA is active on connective tissue modulation, improves the synthesis of collagen and other tissue proteins by modulating the action of fibroblasts in the vein wall, and stimulates collagen remodeling in and around the venous wall." (*Incandela L, Cesarone MR, Cacchio M, De Sanctis MT, Santavenere C, D'Auro MG, Bucci M, Belcaro G. Total triterpenic fraction of Centella asiatica in chronic venous insufficiency and in high-perfusion microangiopathy. Angiology. 2001 Oct; 52 Suppl 2:S9-13*)

⁵ "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. Activity of Centella asiatica in venous insufficiency. Minerva Cardioangiol* 1992; 40: 137-43).

⁶ "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-perimalleolar skin flux at rest (RF) and transcutaneous PO₂ and PCO₂ improved as did the abnormally increased RF, PCO₂ decreased

confermati anche in studi clinici successivi⁷. In altre sperimentazioni cliniche controllate, 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 capillare⁸.

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 sotto cutaneo prodotto con una aspirazione cutanea a vuoto, che testimonia sia una ridotta permeabilità capillare sia una più rapida rimozione degli edemi interstiziali⁹.

and PO₂ 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. *The microcirculatory activity of Centella asiatica in venous insufficiency. A double-blind study. Minerva Cardioangiol* 1994; 42: 299-304).

⁷ "Total triterpenic fraction of Centella asiatica (TTFCA) is effective in improving venous wall alterations in chronic venous hypertension and in protecting the venous endothelium. This is due to the modulating action of TTFCA on fibroblasts as shown by experiments on the growth of human embryonal fibroblasts. TTFCA has a moderate in-vitro and in-vivo stimulating effect on collagen synthesis and, at higher dosages, an inhibition on the synthesis of collagen and acid mucopolysaccharides. Studies have indicated the role of TTFCA on the synthesis of specific venous wall elements by cell cultures of human embryonal fibroblasts. The tissue-stimulating action is shown by the increased collagen production independent from the stimulation of cell proliferation (this differentiates the action of TTFCA from cell growth factors). TTFCA is active on the microcirculation in venous and diabetic microangiopathy. Signs and symptoms of venous hypertension and edema are improved by treatment. The remodeling on collagen synthesis could be one of the possible mechanisms of actions of TTFCA in the remodeling of echolucent (soft; therefore, with risk of thrombosis and embolization) plaques at the carotid and femoral bifurcation." (Incandela L, Belcaro G, De Sanctis MT, Cesarone MR, Griffin M, Ippolito E, Bucci M, Cacchio M. *Total triterpenic fraction of Centella asiatica in the treatment of venous hypertension: a clinical, prospective, randomized trial using a combined microcirculatory model. Angiology*. 2001 Oct; 52 Suppl 2:S61-7).

⁸ "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 >42 mm Hg) and in a group of normal subjects before and after treatment for 4 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 thrice daily, group B (20 patients) was treated with 30 mg thrice daily; group C (12 patients) was treated with placebo; and group D (10 normal subjects) was treated with TTFCA 60 mg thrice daily in a randomized study. Capillary filtration rate was assessed by venous occlusion plethysmography, ankle edema by a new system called AET (ankle edema tester). Subjective symptoms of venous hypertension were assessed by an analogue scale line considering four symptoms: swelling sensation, restless lower extremity, pain and cramps, and tiredness. CFR, AC, and AE were significantly higher in patients in comparison with normal subjects. After 4 weeks of TTFCA treatment, there was a significant decrease of CFR, AC, and AET time in patients." (De Sanctis MT, Belcaro G, Incandela L, Cesarone MR, Griffin M, Ippolito E, Cacchio M. *Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with total triterpenic fraction of Centella asiatica: a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. Angiology*. 2001 Oct; 52 Suppl 2:S55-9).

⁹ "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 post phlebotic 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. *Improvement of capillary permeability in patients with venous hypertension after treatment with TTFCA. Angiology* 1990; 41: 533-40).

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 ed enzimi lisosomiali risultano elevate rispetto ai controlli, indice di un danno del tessuto connettivo della parete vasale e di un accelerato 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 lisosomiali, a conferma di un benefico effetto del fitocomplesso, sia sull'emodinamica venosa sia sulla parete vascolare¹⁰. 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 circolanti¹¹. 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 FTTCa¹². Se l'effetto fosse riproducibile in vivo durante un trattamento con FTTCa, si potrebbe ipotizzare che una parte dell'efficacia terapeutica del fitocomplesso sia da riferire ad una attività profibrinolitica.

Attività anticellulitica. La *Centella asiatica* 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. Essendo la cellulite legata al deficit

¹⁰ "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 (β -glucuronidase, β -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 (β -glucuronidase $1.8 \pm 0.4 \mu\text{M/min/l}$, β -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. *Effects of Centella asiatica extract on mucopolysaccharide metabolism in subjects with varicose veins. Int J Clin Pharmacol Res* 1990; 10: 229-33).

¹¹ "Here we report a study performed in order to assess the number of circulating endothelial cells (EC) in normal subjects and in patients with post phlebotic 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. *Centella Asiatica Triterpenic Fraction (CATTf) reduces the number of circulating endothelial cells in subjects with post phlebotic syndrome. Haematologica* 1991; 76: 256-9).

¹² "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. *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).

microcircolatorio e ad alterazioni della permeabilità capillare, cioè a turbe del trofismo 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 cutaneo¹³, mentre secondo altri AA. l'effetto sarebbe proprio solo dell'acido asiatico¹⁴. L'attività dei diversi componenti della frazione sarebbe secondo alcuni AA., differenziata; 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 collagene di tipo III¹⁵. La distinzione avrebbe un notevole significato terapeutico, se risultasse confermata l'ipotesi che i due collageni 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 in vari modelli sperimentali¹⁶. 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 ulcerogena¹⁷. In ogni caso,

¹³ "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. Influence of asiatic acid, madecassic acid, and asiaticoside on human collagen I synthesis. *Planta Med* 1994; 60: 133-5).

¹⁴ "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. Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by a triterpene extracted from *Centella asiatica*. *Connect Tissue Res* 1990; 24: 107-20).

¹⁵ Bonte F, Dumas M, Chaudagne C, Meybeck A. Comparative activity of asiaticoside and madecassoside on type I and III collagen synthesis by cultured human fibroblasts. *Ann Pharm Fr* 1995; 53: 38-42.

¹⁶ "A study was conducted to evaluate the possible anti-ulcerogenic activity of fresh juice of *C. asiatica* (CAJ) against ethanol-, aspirin-, cold-restraint stress- and pyloric ligation induced gastric ulcers in rats. The drug given orally in doses of 200 and 600 mg/kg twice daily for five days, showed significant protection against all the above experimental ulcer models and the results were comparable with those elicited by sucralfate (SF, 250 mg/kg, p.o., BD x 5 days). CAJ showed little or no effect on offensive acid-pepsin secretion. However, at 600 mg/kg CAJ significantly increased gastric juice mucin secretion and increased the mucosal cell glycoproteins signifying increase in cellular mucus. It also decreased cell shedding indicating fortification of mucosal barrier. Thus, the ulcer protective effect of CAJ may be due to strengthening of the mucosal defensive factors." (Sairam K, Rao CV, Goel RK. Effect of *Centella asiatica* Linn on physical and chemical factors induced gastric ulceration and secretion in rats. *Indian J Exp Biol*. 2001; 39(2):137-42).

¹⁷ "Extract of *Centella 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

è possibile affermare che la *Centella asiatica* può essere tranquillamente utilizzata da soggetti con gastrite o ulcera gastroduodenale.

Altre attività. In studi in vitro è stata dimostrata una buona attività antibatterica per l'olio essenziale di *Centella asiatica*, con una efficacia maggiore nei confronti dei batteri Gram-positivi¹⁸. Inoltre è stata vista una buona attività antivirale dell'estratto acquoso di *Centella asiatica* soprattutto nei confronti del virus *Herpes simplex* di tipo 2¹⁹. Un'altra applicazione dell'estratto acquoso di *Centella* potrebbe essere nei confronti della patogenesi della psoriasi, in quanto in un modello in vitro tale estratto ha inibito la replicazione di cheratinociti. Questo effetto sembra essere dovuto alla presenza di madecassoside e asiaticoside e non ai componenti fenolici.

Tollerabilità. La frazione triterpenica di *Centella asiatica* è risultata priva di attività teratogena o di altri effetti negativi sulla gravidanza e l'allattamento²⁰. Non sono tuttavia noti dalla letteratura analoghi studi clinici controllati sul fitocomplesso totale della droga. Non sono note in letteratura interazioni con altri farmaci o alimenti. La letteratura riporta tra i possibili effetti collaterali rari casi di allergia da contatto per preparazioni ad uso topico²¹.



extract and sodium valproate. Bicuculline as such did not induce gastric ulceration in normal rat." (Chatterjee TK, Chakraborty A, Pathak M, Sengupta GC. Effects of plant extract *Centella asiatica* (Linn.) on cold restraint stress ulcer in rats. *Indian J Exp Biol* 1992; 30: 889-91).

¹⁸ "The antibacterial tests revealed that the essential oil of *C. asiatica* had a broad-spectrum antimicrobial activity against all the tested organisms with MIC values ranging from 1.25 to 0.039 mg/ml. The oil was more active against the Gram-positive bacteria than the Gram-negative ones." (Oyedepi OA, Afolayan AJ. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Centella asiatica* growing in South Africa. *Pharmaceutical Biology*, 2005; 43(3):249-252.).

¹⁹ Minshi Z. An experimental study of the anti-HSV-II action of 500 herbal drugs. *J. Trad Chin Med* 1989; 9:113-116.

²⁰ Bossé J-P, Papillon J, Frenette G, Dansereau J, Cadotte M, Le Lorier J. Clinical study of a new antikeloid agent. *Am Plast Surg* 1979; 3: 13-21.

²¹ *Centellae asiaticae herba*. ESCOP monographs- the Scientific Foundation for Herbal Medicine Products-2nd Edition, Supplement 2009. ESCOP-Thieme, 2nd Edition.