



*Dipartimento del Farmaco
Istituto Superiore di Sanità - Roma*



SmartDrugs

Seconda edizione



Il progetto è stato realizzato con il supporto tecnico e logistico del Comando Carabinieri per la tutela della salute - NAS nella fase di individuazione degli Smart Shop, dei siti Internet e nel reperimento delle sostanze da analizzare

Reparto Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e Doping
Osservatorio Fumo Alcol e Droga
Dipartimento del Farmaco
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel. 06 49902909
Fax 06 49902016
E-mail: zuccaro@iss.it

Progetto realizzato grazie al finanziamento del Fondo per le Politiche Giovanili - anno 2008

SmartDrugs

Seconda edizione

Simona Pichini

con

**Emilia Marchei, Ilaria Palmi, Manuela Pellegrini,
Roberta Pacifici, Piergiorgio Zuccaro**

Dipartimento del Farmaco - Osservatorio Fumo Alcol e Droga
Istituto Superiore di Sanità - Roma

In collaborazione con

**Gioacchino Calapai, Alessandro Oteri,
Viviana Cafeo, Achille Patrizio Caputi**

Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia
Facoltà di Medicina e Chirurgia - Università di Messina

Gruppo di lavoro dell'Osservatorio Fumo Alcol e Droga

Antonella Bacosi, Giordano Carosi, Simonetta Di Carlo, Rita di Giovannandrea,
Alessandra Di Pucchio, Patrizia Gori, Laura Martucci, Luisa Mastrobattista,
Monica Mazzola, Gabriele Modigliani, Claudia Mortali, Enrica Pizzi,
Maria Concetta Rotolo, Giulia Scaravelli, Renata Solimini, Roberta Spoletini

Indice

Introduzione	pag. 3
Amanita muscaria	pag. 7
Areca catechu	pag. 14
Argemone mexicana	pag. 24
Argyreia nervosa	pag. 32
Artemisia absinthium	pag. 38
Ayahuasca	pag. 46
Brugmansia arborea	pag. 53
Calea zacatechichi	pag. 58
Citrus aurantium	pag. 61
Datura stramonium	pag. 69
Ephedra sinica	pag. 75
Ipomoea violacea	pag. 85
Lactuca virosa	pag. 89
Mimosa hostilis	pag. 94
Mitragina speciosa	pag. 97
Muira puama	pag. 103
Pausinystalia yohimbe	pag. 105
Piper methysticum	pag. 113
Rivea corymbosa	pag. 119
Salvia divinorum	pag. 124
Sceletium tortuosum	pag. 130
Sida cordifolia	pag. 135
Tribulus terrestris	pag. 142
Trichocereus macrogonus	pag. 146
Trichocereus pachanoi	pag. 146
Trichocereus peruvianus	pag. 146

Trichocereus validus	pag. 146
Trichocereus werdermannianus	pag. 147
Turnera aphrodisiaca	pag. 154
Voacanga africana	pag. 161
Withania somnifera	pag. 168
Spice	pag. 175
Cannabinoidi sintetici	pag. 177
Canavalia maritima	pag. 182
Leonotis leonurus	pag. 185
Leonurus sibiricus	pag. 188
Nelumbo nucifera	pag. 192
Nymphaea alba	pag. 196
Nymphaea caerulea	pag. 198
Pedicularis densiflora	pag. 201
Scutellaria nana	pag. 204
Zornia latifolia	pag. 207

Introduzione

Con il termine “Smart Drugs”, “droghe furbe”, si definiscono tutti quei composti sia di origine naturale che sintetica non proibiti dalle leggi vigenti sugli stupefacenti che possono contenere principi attivi con presunte o accertate proprietà psicoattive⁽¹⁾. La definizione di “Smart Drugs” è in continuo cambiamento, non solo per i diversi tipi di sostanze che di volta in volta rientrano in questa categoria, ma anche da un punto di vista concettuale e culturale. Negli anni ‘90 il termine “Smart Drugs” si diffuse negli Stati Uniti per indicare alcuni farmaci usati in medicina come coadiuvanti delle malattie senili. Nel 1991, fu pubblicato “Smart Drugs and Nutrients”, un libro scritto dal gerontologo americano Ward Dean e dal giornalista John Morgenthaler in cui si descrivevano una serie di sostanze con “azione sul cervello”, dette “nootropiche”, in grado di resuscitare ricordi dimenticati, di aumentare il quoziente di intelligenza, di aumentare la potenza sessuale, come ad esempio il piracetam o la lecitina⁽²⁾. Solo alcune sostanze di origine vegetale contenenti principi psicoattivi erano menzionate nel libro. In realtà la dizione “americana” di “Smart Drugs” è rimasta invariata nel tempo: ancora oggi negli Stati Uniti le “Smart Drugs” sono una serie di sostanze farmacologicamente attive, che comprendono anche gli steroidi, in grado di agire sulla “performance” generale dell’individuo.

A partire dalla fine degli anni ‘90 invece, in Europa arriva la moda studentesca dell’uso di sostanze naturali o sintetiche vendibili legalmente con presunte indicazioni di efficacia sulla concentrazione e sulla memoria o con proprietà psicoattive.

Attualmente non esiste una terminologia univoca sul termine “Smart Drugs”: si parla infatti contestualmente di droghe vegetali, droghe etniche, droghe etnobotaniche, droghe naturali, biodroghe, etc.. Per taluni il termine “Smart Drugs” indica tutta una serie di bevande energetiche o pastiglie stimolanti (che tentano di simulare l’effetto dell’ecstasy) che assicurano effetti eccitanti pur rimanendo nella legalità (caffèina, ginseng, etc.): vengono proposte e consumate soprattutto in ambienti giovanili (discoteche, rave party etc.). Per altri le “Smart Drugs” si confondono molto più con le droghe naturali o droghe etniche, confinando il loro consumo ad ambienti più alternativi rispetto alla discoteca.

È possibile inoltre che il principio attivo contenuto nelle parti fresche o secche delle piante vendute come “Smart Drugs” sia presente nelle Tabelle delle sostanze stupefacenti del “testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza”⁽³⁾, ma non sia presente né la pianta, né parti di essa, il che rende automaticamente legale la sua vendita. Infatti sono legali gli “Smart Shop”, negozi presenti in diverse nazioni europee da una quindicina d’anni e specializzati nella vendita di questi particolari prodotti erboristici diversi per origine o formulazione. Gli “Smart Shop”, che in Italia sono circa un centinaio, vendono non solo “Smart Drugs” di origine naturale e sintetica (in quest’ultimo caso si tratta di capsule contenenti aminoacidi, neurotrasmettitori tipo GABA ecc.) con marchio CE, ma vendono anche prodotti destinati alla coltivazione di piante (soprattutto funghi e canapa) e prodotti accessori destinati ad ottimizzare l’effetto derivato dall’assunzione di sostanze fumabili (cartine, filtri, pipe, bong, vaporizzatori).

Inoltre questi prodotti sono “furbi” perché è anche possibile acquistarli attraverso siti web come incensi e/o profumatori con precisa indicazione del divieto per uso umano, sebbene esistano poi altri siti che spiegano dettagliatamente le modalità di assunzione di tali sostanze (ingestione, fumo di pianta secca, ecc.).

L’eterogeneità delle “Smart Drugs” si riflette nella possibilità di adottare molteplici criteri di classificazione: modalità di consumo, classe chimica di appartenenza, finalità d’uso. L’uso della maggior parte di queste sostanze origina dalla medicina alternativa/etnica, riproponendo sostanze vegetali ricavate da erbe e piante già al centro di riti tradizionali e usanze celebrative. I popoli cosiddetti primitivi conoscevano molto bene i pericoli di queste sostanze e non a caso le consideravano sostanze sacre. “Sacro” deriva infatti dal latino sacer e indica “ciò da cui si deve stare lontani.”

A partire dall’anno 2003, su incarico del Ministro della Salute, Il Reparto Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e Doping dell’Istituto Superiore di Sanità ha eseguito più di 500 analisi chimiche quali-quantitative e valutazioni farmacotossicologiche su più di 200 reperti provenienti da sequestri dei Nuclei Antisofisticazioni dell’arma dei Carabinieri (NAS) e delle Procure della Repubblica di diverse città. Tali reperti provengono da “Smart Shop”, erboristerie, negozi di etnobotanica e si tratta di confezioni contenenti estratti vegetali secchi con differente involucro e denominazione.

L'analisi e la classificazione di queste sostanze prosegue senza soluzione di continuità.

Nel 2005, su mandato del Dipartimento Nazionale delle Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, è stato realizzato il libro "Smart Drugs" contenente le monografie delle 25 più comuni "Smart Drugs" ritenute a rischio di dipendenza per i loro effetti farmacologici⁽⁴⁾.

In ciascuna monografia venivano fornite in primo luogo le caratteristiche tassonomiche della specie vegetale in questione, il/i principio/i attivo/i che le caratterizzava, il luogo di coltivazione, a livello di quale porzione della pianta fosse presente il principio attivo. Venivano inoltre fornite notizie sulle caratteristiche chimico-fisiche dei principi attivi, l'uso storico/tradizionale della pianta e quello invece attuale, la legislazione in materia del singolo principio attivo, le caratteristiche farmaco-tossicologiche dei principi attivi presenti nella specie vegetale in esame. In ciascuna monografia era altresì possibile ottenere informazioni sulla procedura operativa da seguire qualora si volesse effettuare in laboratorio la determinazione analitica del prodotto.

Il libro non catalogava né ordinava tutti i prodotti "vegetali" reperibili negli "Smart Shop", ma si poneva l'obiettivo di focalizzare l'attenzione dei ricercatori e delle forze dell'ordine su quelli che sembravano essere i prodotti contenenti molecole dotate di una qualche attività psicoattiva (stimolanti, allucinogeni etc.) il cui consumo poteva dimostrarsi in qualche modo dannoso per la salute.

Il libro sulle "Smart Drugs" edito dall'Istituto Superiore di Sanità ha avuto grande diffusione sia nel mondo scientifico che sui media. Ma in questi ultimi anni si è modificato l'uso e il consumo di queste sostanze e alcuni siti web analizzati hanno evidenziato una nuova tendenza di consumi. Sono state immesse in commercio nuove "Smart Drugs" e sono aumentate le informazioni scientifiche sull'uso e sulla tossicità di queste sostanze. Si è ritenuto quindi utile redigere una seconda edizione del libro con le monografie della prima edizione aggiornate sulla legislazione, sulle proprietà farmacologiche e sulle metodologie analitiche. Sono state inoltre aggiunte sei nuove monografie, ed un capitolo dedicato alle "Spice", miscele di differenti "Smart Drugs", che hanno suscitato interesse per l'azione farmacologica e tossicologica dovuta alla presenza di più prodotti di origine vegetale e di sostanze di sintesi con effetti simili a quelli della cannabis. Sebbene non esaustive, le notizie contenute in questa seconda edizione del libro riportano dati di nostri studi e ricerche e della letteratura internazionale in merito e forniscono informazioni utili al ricercatore, al legislatore e alle forze dell'ordine.

Bibliografia

1. BAKER LS. "Smart drugs": a caution to everybody. Am J Psychiatry. 1996; 153: 844-845.
2. DEAN W, MORGENTHALER J. Smart Drugs and Nutrients: how to improve your memory and increase your intelligence using the latest discoveries in neuroscience. Smart Publications - Petaluma, CA USA 1990.
3. Decreto del Presidente della Repubblica (D.P.R.) n. 309 del 9 ottobre 1990 e suo testo aggiornato nel 2006 e presente nella Gazzetta Ufficiale n. 62 del 15 marzo 2006.
4. PICHINI S, PALMI I, MARCHEI E, PELLEGRINI M, PACIFICI R, ZUCCARO P. Smart Drugs. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga, Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità; ottobre 2006.

Abbreviazioni e sigle

CAS: Chemical Abstract Service, una divisione della American Chemical Society, che assegna un identificativo numerico che individua in maniera univoca ogni sostanza chimica descritta in letteratura.

DE50: quantità di principio attivo efficace sul 50% della popolazione sottoposta a esperimento.

DL: quantità di principio attivo che uccide la popolazione sottoposta a esperimento.

DL50: quantità di principio attivo che uccide il 50% della popolazione sottoposta a esperimento.

DLo: quantità minima di principio attivo letale per la popolazione sottoposta a esperimento.

TDLo: quantità minima di principio attivo tossica per la popolazione sottoposta a esperimento.

UVmax: lunghezza d'onda corrispondente al massimo di un picco di assorbimento di luce da parte di un composto chimico.

Amanita muscaria

(ovolo malefico)



Nome: *Amanita muscaria*

Famiglia: *Amanitaceae*

Genere: *Amanita*

Specie: *Amanita muscaria* L. (Hooker)

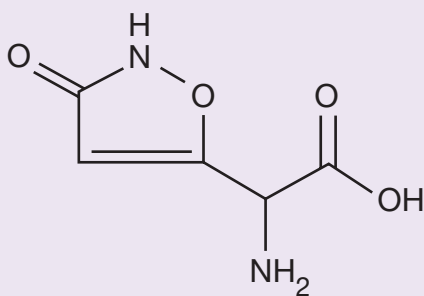
Sinonimi: agaricus pseudoaurianticus Buillard, ovolo malefico, segnabrise

Provenienza: ubiquitario: cresce in autunno nei boschi di conifere e di latifoglie

Principi attivi: muscimolo, acido ibotenico, muscazone, muscarina⁽¹⁾

L'*Amanita muscaria* è una specie velenosa di fungo. Il suo nome può erroneamente ricondurre ad una tossina, la muscarina, che in realtà è contenuta nel fungo solo in minima quantità. Storicamente, tuttavia, vale la pena ricordare come la muscarina sia stata estratta per la prima volta proprio da questo fungo. Viceversa, i principi biologicamente attivi contenuti in quantità totale del 20% circa nella *Amanita muscaria* sono derivati dell'isossazolo: l'acido ibotenico, il muscimolo ed il muscazone⁽²⁾. Queste molecole sono psicoattive, essendo in grado di indurre uno stato di intossicazione simile a quello prodotto dall'alcol etilico con fenomeni di eccitazione, sedazione, allucinazioni e movimenti spasmodici. Secondo alcuni dati della letteratura sembrerebbe che 100 gr di fungo essiccato contengano 180 mg di una miscela di principi attivi (acido ibotenico, muscimolo e muscazone), di cui solo 25 mg sono costituiti da acido ibotenico⁽²⁾. Probabilmente il fungo nel suo insieme contiene delle tossine ancora sconosciute poiché né l'estratto puro di acido ibotenico, né l'estratto di muscimolo sono in grado di produrre nausea e vomito, fenomeni frequentemente osservati dopo l'ingestione di *Amanita muscaria*⁽³⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi⁽¹⁾



Nome: acido ibotenico.

Formula Molecolare: $C_5H_6N_2O_4$ (peso molecolare = 158,1).

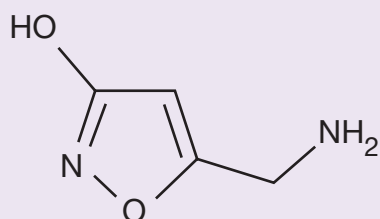
Nome sistematico: acido α -amino-2,3-diidro-3-osso-5-isossazolacetico.

Numero di registro CAS: 2552-55-8.

Punto di fusione: 151-152°C (anidro), 144-146°C (monoidrato).

UVmax: 230 nm.

Solubilità: acqua, alcol metilico e dimetilsolfossido.



Nome: muscimolo.

Formula Molecolare: $C_4H_6N_2O_2$ (peso molecolare = 114,1).

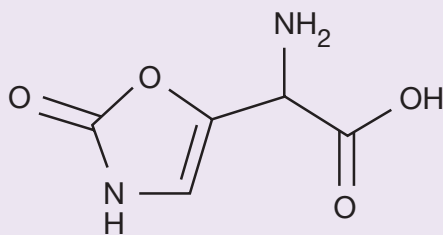
Nome sistematico: 5-(amminometile)-3-isossazololo.

Numero di registro CAS: 2763-96-4.

Punto di fusione: 175°C.

UVmax: 230 nm.

Solubilità: acqua.



Nome: muscazone.

Formula Molecolare: $C_5H_6N_2O_4$ (peso molecolare = 158,1).

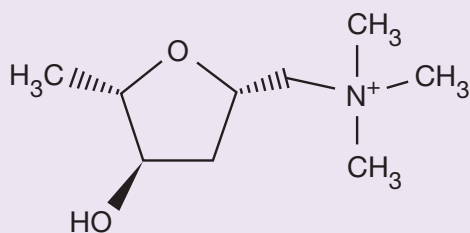
Nome sistematico: acido α -amino-2,3-diidro-2-osso-5-ossazolacetico

Numero di registro CAS: 2255-39-2.

Punto di fusione: 175°C.

UVmax: (pH 2-7) = 212 nm, (pH 12) = 220 nm.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: muscarina.

Formula Molecolare: $C_9H_{20}NO_2$ (peso molecolare = 174,2).

Nome sistematico: 2S-(2 α ,4 β , 5 α)-tetraidro-4-idrossi-5metilfurfuriltrimetilammonio.

Numero di registro CAS: 300-54-9.

Punto di fusione: 180-181°C

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UV max.

Solubilità: acqua, alcol etilico.

Uso storico

Dalla letteratura risulta che alcune popolazioni antiche e della Siberia Occidentale (popolo Khanty, Chukchi, Koryak ed altri), abbiano tradizionalmente fatto uso di *Amanita muscaria* sia in ambito religioso che per migliorare le prestazioni psicofisiche degli individui. Sembra che i guerrieri vichinghi consumassero il fungo prima delle battaglie per ottenere uno stato di "frenesia" dovuto al muscimolo. Alcuni popoli artici hanno riservato l'uso del fungo ad individui che avessero particolari legami con la religione, altri popoli invece non ne hanno confinato l'uso a particolari classi sociali. L'*Amanita muscaria* è stata utilizzata in ambito magico-religioso per avere contatti con il regno dei morti, per comunicare con gli spiriti, per curare malattie, per interpretare i sogni, vedere nel passato, prevedere il futuro, visitare nuovi mondi. Secondo alcuni studiosi risulta addirittura che, in alcune popolazioni, il fungo sia stato considerato alla stregua di un essere soprannaturale. L'uso di *Amanita muscaria* per migliorare le prestazioni psicofisiche è stato riservato ai momenti di duro lavoro o ai momenti di intenso esercizio fisico (durante la caccia, la corsa etc.). Il fungo è stato anche utilizzato in particolari situazioni di vita sociale e di gruppo all'interno delle diverse comunità. In questi contesti sono state ricercate la sensazione di felicità, allegria, prontezza di spirito, stato euforico, le piacevoli allucinazioni visive e uditive che derivano dall'assunzione del fungo. L'*Amanita muscaria* viene consumata cruda, cotta, essiccata o sotto forma di estratto o decotto⁽⁴⁾.

Uso attuale

Alcune popolazioni antiche continuano ad utilizzare ancora oggi il fungo nei loro cerimoniali. Al di là del consumo "tradizionale" o "storico" del fungo, oggi molti individui culturalmente lontani da queste popolazioni consumano l'*Amanita muscaria* alla ricerca delle allucinazioni (euforia, effetti psichedelici) prodotte dall'ingestione del corpo fruttifero del fungo stesso. Il fungo secco viene infatti venduto attraverso siti web e "Smart Shop", che promettono effetti di allucinazioni visuali ed auditive.

Legislazione

In Italia nè l'acido ibotenico, nè il muscimolo ed il muscazone nè l'intero fungo o parti di esso sono inseriti nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. In molti paesi europei (Svezia, Norvegia, Olanda, Finlandia, Danimarca, Inghilterra) l'*Amanita muscaria* può essere legalmente comprata, venduta e posseduta.

In Canada il fungo non risulta sottoposto a controllo. Negli Stati Uniti, in particolare nello stato della Louisiana, l'utilizzo dell'*Amanita muscaria* non è legale se riferito all'uomo, mentre la legge permette il possesso e la coltivazione per scopi rigorosamente estetici, paesaggistici e decorativi.

Proprietà farmaco-tossicologiche

L'*Amanita muscaria* viene utilizzata a scopo voluttuario per le sue proprietà allucinogene. Il fungo viene solitamente mangiato fresco o dopo parziale essiccamento. Da 30 minuti a 1 ora dall'ingestione della droga si manifesta uno stato di eccitazione simile a quello indotto da dosi eccessive di alcol, cui seguono sonnolenza, contrazioni muscolari, bradicardia, delirio e perdita di coscienza. Le allucinazioni prodotte dal fungo sono sia di tipo uditivo che visivo⁽⁵⁾.

Responsabili degli effetti psicotropi dell'*Amanita muscaria* sono l'acido ibotenico e il muscimolo, quest'ultimo derivato dalla decarbossilazione dell'acido ibotenico che si verifica in seguito ad essiccamento del fungo⁽⁶⁾. Entrambi i composti esercitano effetti neurotossici dopo avere attraversato la barriera emato-encefalica, probabilmente tramite l'ausilio di un trasportatore⁽⁷⁻⁸⁾. In particolare è stato osservato che l'acido ibotenico, strutturalmente correlato all'acido glutammico, causa eccitazione, mentre il muscimolo essendo più simile al GABA, esercita un effetto depressivo⁽⁹⁾. L'effetto allucinogeno del muscimolo è circa 5 volte superiore rispetto a quello dell'acido ibotenico.

Circa un terzo del muscimolo viene escreto immodificato con le urine. Ciò potrebbe spiegare perché in alcuni riti sciamanici si usa bere le urine di chi ha consumato il fungo al fine di propiziare le visioni divinatorie^(2-4,9).

Gli effetti del muscimolo sono simili a quelli esercitati dall'acido ibotenico e dal muscimolo, rispetto ai quali tale composto è comunque meno attivo⁽¹⁰⁾.

La muscarina esercita un potente effetto colinergico ma non è responsabile degli effetti psicotropi. In ogni caso, il contenuto di tale composto nel fungo è molto basso e non può essere ritenuto responsabile dei sintomi associati all'intossicazione⁽¹⁰⁾.

Tossicità

Nel ratto la somministrazione intraperitoneale di un estratto acquoso di *Amanita muscaria*, induce alterazioni a carico di alcuni parametri emato-chimici. In particolare, si osserva ridotta attività dell'acetilcolinesterasi, riduzione dei livelli epatici di glicogeno con conseguente incremento della glicemia e riduzione dell'azotemia. Non viene invece modificata l'attività delle transaminasi seriche e non sono compromessi organi vitali quali fegato e reni. Nel giro di sei ore i valori modificati dalla ingestione del fungo tendono a normalizzarsi⁽¹¹⁾.

Nel topo e nel ratto la somministrazione intraperitoneale di acido ibotenico e muscimolo produce un incremento dei livelli cerebrali di serotonina e dopamina come conseguenza di un ridotto turnover di tali neurotrasmettitori⁽¹²⁻¹³⁾. Tale incremento sembra essere responsabile di alcuni degli effetti centrali indotti dal fungo (per es. l'effetto anoressizzante e la midriasi).

Nell'uomo si ritiene che la dose tossica di muscimolo corrisponda a 6 mg, mentre quella di acido ibotenico a 30-60 mg.

Dati relativi alla tossicità acuta dell'Acido ibotenico⁽¹⁴⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 15 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 38 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 42 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione orale: 129 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta del Muscimolo⁽¹⁴⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 3,8 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 2,5 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 4,5 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione orale: 45 mg/kg

Effetti avversi

L'*Amanita muscaria*, come altre specie di *Amanita*, pur non contenendo alcaloidi a nucleo tropanico, può indurre un avvelenamento definito "sindrome micoatropinica" caratterizzata da sintomi simili a quelli indotti da piante atropiniche quali *Atropa belladonna*, *Datura stramonium* e *Hyoscyamus niger*. Le prime manifestazioni dell'avvelenamento comprendono vertigini, sonnolenza, difficoltà nel mantenere l'equilibrio e nel coordinare i movimenti. Successivamente, si manifesta una fase di eccitamento psicomotorio accompagnato da euforia e ansia e in alcuni casi da allucinazioni⁽⁵⁾. Le fasi di eccitazione e di sonnolenza possono alternarsi più volte. Si ha inoltre secchezza cutanea e delle mucose, tachicardia, riduzione della motilità intestinale, ipertermia, spasmo dello sfintere vescicale, arrossamento del volto e midriasi. Spesso possono comparire anche disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea.

Negli avvelenamenti gravi possono manifestarsi tremori o convulsioni tonico-cloniche con perdita della coscienza, perdita dei riflessi e coma. L'exitus, raro alle dosi allucinogene, può avvenire in seguito all'ingestione di oltre 10 funghi. Sporadicamente possono verificarsi sudorazione e ipersalivazione. Infine si può manifestare amnesia retrograda⁽¹⁵⁾.

Il trattamento della sindrome è sintomatico e prevede l'induzione del vomito, allo scopo di allontanare le sostanze tossiche dal tratto gastrointestinale prima che vengano assorbite, la lavanda gastrica e la somministrazione di carbone attivo⁽¹⁶⁾. Eventualmente possono essere utilizzate benzodiazepine e/o atropina per contrastare, rispettivamente, lo stato di agitazione e il delirio⁽¹⁷⁾.

Le intossicazioni nell'adulto sono raramente di grave entità. Tuttavia può accadere che, in preda allo stato di agitazione maniacale, l'assuntore possa nuocere a se stesso o agli altri. Nei bambini, complesse manifestazioni di tipo neurologico (per es. convulsioni e coma) possono perdurare fino a 12 ore dopo l'ingestione del fungo. Generalmente non è necessario adottare alcuna terapia, a parte alcuni casi nei quali si richiede terapia anticonvulsivante ed assistenza respiratoria⁽¹⁸⁾.

Interazioni farmacologiche

Non sono riportate possibili interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

Non esistono dati sull'uso in gravidanza o durante l'allattamento.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi dell'*Amanita muscaria* nei liquidi biologici. Sono invece presenti metodi analitici per la determinazione di tali principi attivi in prodotti commerciali e nella testa e nel gambo del fungo sia fresco che essiccato⁽¹⁹⁻²¹⁾. Di questi metodi analitici, il primo, piuttosto obsoleto, utilizza un cromatografo liquido con rivelatore spettrofotometrico ad assorbimento di luce ultravioletta⁽¹⁹⁾, il secondo utilizza un cromatografo liquido accoppiato ad un rivelatore spettrofotometrico con fotomoltiplicatore a serie di diodi e ad uno spettrometro di massa tandem⁽²⁰⁾, il terzo un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa⁽²¹⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi dei componenti allucinogeni nei funghi del genere *Amanita*

(tratto da: TSUJIKAWA K, MOHRI H, KUWAYAMA K, MIYAGUCHI H, IWATA Y, GOHDA A, FUKUSHIMA S, INOUE H, KISHI T. Analysis of hallucinogenic constituents in *Amanita* mushrooms circulated in Japan. *Forensic Sci Int.* 2006; 164: 172-178)⁽²¹⁾.

L'analisi per la determinazione dell'acido ibotenico e del muscimolo viene eseguita sia su funghi essiccati di *Amanita muscaria* ed di *Amanita panterina* che su prodotti commerciali contenenti *Amanita muscaria* mediante un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa.

Estrazione del campione

Per la determinazione dell'acido ibotenico e muscimolo su funghi essiccati: i funghi secchi sono divisi nelle sezioni della testa e del gambo. La cuticola e la polpa della testa sono ulteriormente separate. Ogni sezione viene polverizzata in un mortaio. 50 mg di polvere vengono estratti in doppio con 2 ml di soluzione acquosa di alcol metilico al 70%, miscelati per un minuto e sonicati per 5 minuti. Dopo centrifugazione a 3000 rpm per 3 minuti, 200 µl del supernatante sono trasferiti in una provetta in vetro e portati a secco sotto flusso di azoto. Il residuo secco con 20 µg/ml di n-pentadecano utilizzato come standard interno viene derivatizzato con una miscela formata da 50 µl di N, O-bis-trimetilsilil- trifluoroacetamide (BSTFA) contenente il 10% di trimetilclorosilano (TMCS), 50 µl di etilacetato a 80°C per 30 minuti. Un volume di 1 µl viene iniettato nel gas cromatografo.

Per lo screening dei prodotti commerciali contenenti *Amanita muscaria*: 20 mg di prodotto commerciale vengono sciolti in 2 ml di acqua, miscelati per un minuto e sonicati per 10 minuti. Dopo aver portato il pH ad un valore di 2 con HCl 3 M, la soluzione acquosa viene estratta in doppio con 2 ml di dietiletere. La fase organica viene prelevata, portata a secco e ricostituita con 500 µl di alcol metilico (frazione acida). La fase acquosa viene basificata a pH 12 con NaOH 1 M ed estratta in doppio con 2 ml di cloroformio. La fase organica viene prelevata, portata a secco e ricostituita con 500 µl di alcol metilico (frazione basica). La fase acquosa viene neutralizzata a pH a 6-7 con HCl 0,5 M, basificata a pH 9,6 con idrossido di ammonio al 2,8% ed estratta in doppio con 2 ml di una miscela cloroformio/alcol isopropilico (3:1, v/v). La fase organica viene prelevata, portata a secco e ricostituita con 500 µl di alcol metilico (frazione debolmente basica). Il residuo secco con 20 µg/ml di n-pentadecano utilizzato come standard interno viene derivatizzato con una miscela formata da 50 µl di N, O-bis-trimetilsilil- trifluoroacetamide (BSTFA) contenente il 10% di trimetilclorosilano (TMCS), 50 µl di etilacetato a 80°C per 30 minuti. Un volume di 1 µl viene iniettato nel gas cromatografo.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: DB-5 ms (0,25 mm x 30 m x 0,25 µm)

Temperatura iniettore: 250°C

Gas: elio alla pressione di 72,3 kPa per la ricerca dell'acido ibotenico e del muscimolo, alla pressione di 67,5 kPa per lo screening

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 100°C (per l'acido ibotenico e per il muscimolo) o 50°C (per lo screening) per un minuto, 100°C-300°C a 15°C/minuto

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia ad impatto elettronico

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Muscimolo: 7 minuti

Acido ibotenico: 9,1 minuti

n-pentadecano (standard interno): 7,3 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Muscimolo: m/z 243, 169, 73

Acido ibotenico: m/z 257, 359, 73

n-pentadecano (standard interno): m/z 57

Standard

Lo standard dell'acido ibotenico si può acquistare presso la Biosearch Technologies (Labogen S.r.l. Milano, Italia) mentre lo standard di muscimolo si può acquistare presso la ditta Sigma-Aldrich (Milano, Italia).

Curva di calibrazione

Gli standard di calibrazione dell'acido ibotenico (10, 25, 50, 150 e 400 ppm) e del muscimolo (25, 50, 150, 400 e 2000 ppm) e i campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 300 ppm per l'acido ibotenico e di 1500 per

il muscimolo (controllo alto), di 80 ppm per l'acido ibotenico e di 300 per il muscimolo (controllo medio) e di 20 ppm per l'acido ibotenico e di 40 per il muscimolo (controllo basso), vengono preparati quotidianamente aggiungendo le soluzioni standard a concentrazione nota a campioni di funghi del genere *Amanita* con una bassissima concentrazione dei due analiti.

Risultati

In Tabella 1 sono riportate sia le concentrazioni di acido ibotenico che i risultati dell'analisi di screening dei prodotti commerciali contenenti *Amanita muscaria* analizzati. Il contenuto di acido ibotenico e di muscimolo è molto basso (inferiore al limite di quantificazione) per generare effetti dissociativi. L'analisi di screening ha evidenziato la presenza di altre sostanze psicoattive come i derivati allucinogeni della triptamina (5-metossi-N,N-diisopropiltriptamina, 5-MeO-DIPT e la 5-metossi-N,N-dimetiltriptamina, 5-MeO-DMT), gli inibitori reversibili della monoammino ossidasi (armina e armalina) e alcaloidi tropanici (atropina e scopolamina). Questi composti sono stati artificialmente aggiunti non essendo naturalmente presenti nei funghi del genere *Amanita*. In Tabella 2 invece sono riportate le concentrazioni di acido ibotenico e muscimolo ritrovate nei funghi essiccati del genere *Amanita muscaria* ed *Amanita panterina* analizzati. L'analisi dei funghi ha evidenziato la presenza dei due alcaloidi in concentrazione maggiore nella testa rispetto al gambo. Infine in Tabella 3 sono riportate le concentrazioni di acido ibotenico e muscimolo ritrovate nella cuticola e nella polpa della testa dei funghi analizzati.

Tabella 1. Determinazione di costituenti allucinogeni nei prodotti commerciali contenenti *Amanita muscaria* venduti in Giappone⁽²⁰⁾

Campione	Concentrazione (ppm)		Altri composti
	Acido ibotenico	Muscimolo	
1	nd	<25	5-MeO-DIPT
2	<10	<25	5-MeO-DIPT
3	< 10	<25	5-MeO-DIPT, armalina, armina, atropina
4	nd	<25	5-MeO-DIPT, 5-MeO-DMT, armalina, armina, atropina, scopolamina, caffeina

(nd) non determinato

5-MeO-DIPT:5-metossi-N,N-diisopropiltriptamina, 5-MeO-DMT:5-metossi-N,N-dimetiltriptamina

Tabella 2. Determinazione dell'acido ibotenico e del muscimolo nel gambo e nella testa di funghi essiccati del genere *Amanita muscaria* ed *Amanita panterina*⁽²⁰⁾

Campione	Acido ibotenico (ppm)		Muscimolo (ppm)	
	testa	gambo	testa	gambo
<i>Amanita muscaria</i>				
1	612	nd	286	nd
2	97	-	472	-
3	342	-	254	-
4	<10	-	46	-
5	2845	-	1052	-
<i>Amanita panterina</i>				
1	188	<10	1880	64
2	269	-	1554	-

(nd) non determinato; (-) no campione

Tabella 3. Determinazione dell'acido ibotenico e muscimolo nella cuticola e nella polpa di funghi essiccati del genere *Amanita muscaria* ed *Amanita panterina* ⁽²⁰⁾

Campione	Acido ibotenico (ppm)		Muscimolo (ppm)	
	cuticola	polpa	cuticola	polpa
<i>Amanita muscaria</i>				
1	84	527	239	425
2	54	1366	35	558
3	58	322	54	202
4	<10	<10	<25	125
5	187	732	297	774
<i>Amanita panterina</i>				
1	508	985	1304	3544
2	491	377	929	1242

Bibliografia

1. THE MERCK INDEX An Enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10th Ed. Merck & Co., Inc. 1983.
2. HALPERN JH, Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United states. *Pharmacol Ther.* 2004; 102: 131-138.
3. <http://www.emedicine.com/ped/topic1505.htm>
4. SAAR M. Ethnomycological data from Siberia and North-East Asia on the effect of *Amanita muscaria*. *J Ethnopharmacol.* 1991; 31: 157-173.
5. DAVIS DP, WILLIAMS SR. *Amanita muscaria*. *Emerg Med.* 1999; 17: 739.
6. MICHELOT D, MELENDEZ-HOWELL LM. *Amanita muscaria*: chemistry, biology, toxicology and ethnomycology. *Mycol Res.* 2003; 107: 131-146.
7. OLPE HR, KOELLA WP. The action of muscimol on neurones of the substatia nigra of the rat. *Experientia.* 1978; 34: 325.
8. CURTIS DR, LODGE D, McLENNEN H. The excitation and depression of spinal neurones by ibotenic acid. *J. Physiol.* 1979; 291: 19-28.
9. WALKER RJ, WOODRUFF GN, KERKUT GA. The effect of ibotenic acid and muscimol on single neurons of the snail, *Helix aspersa*. *Comp Gen Pharmacol.* 1971; 2: 168-174.
10. GUNNAR SAMUELSSON. Farmacognosia. Farmaci di origine naturale. Ed. EMSI.
11. YAMAHURA Y, KOMIYAMA S, FUKUHARA M, TAKABATAKE E, HASIMOTA T. Biochemical effects of *Amanita muscaria* extract in mice. *Journal of Food and Hygiene Society of Japan (Shokuhin Eiseigaku Zasshi)* 1983; 24: 459-464.
12. KONIG-BERSIN P, WASER PG, LANGEMANN H, LICHTENSTEIGER W. Monoamines in the brain under the influence of muscimol and ibotenic acid, two psychoactive principles of *Amanita muscaria*. *Psychopharmacologia.* 1970; 18: 1-10.
13. GUNDLACH AL, BEART PM. Effect of muscimol on dopamine metabolism of the rat hypothalamus. *Experientia.* 1980; 36: 1312-1313.
14. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
15. SATORA L, PACH D, BUTRYN B, HYDZIK P, BALICKA-SLUSARCZYK B. Fly agaric (*Amanita muscaria*) poisoning, case report and review. *Toxicol.* 2005; 45: 941-943.
16. BENJAMIN DR. Mushroom poisoning in infants and children: the *Amanita pantherina/muscaria* group. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992; 30: 13-22.
17. GOODMAN & GILMAN'S - The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Medical Publishing Division. Tenth Edition 2001: 237-238.
18. DOULL J, KLASSEN CD, AMDUR MD. Casarett and Dull's toxicology. 3rd Ed. New York: Macmillan Co., Inc. 1986: 764.
19. GENNARO MC, GIACOSA D, GIOANNINI E, ANGELINO S. Hallucinogenic species in *Amanita muscaria*. Determination of muscimol and ibotenic acid by ion-interaction HPLC. *J Liq Chrom & Rel Technol.* 1997; 20: 413-424.
20. TSUJIKAWA K, KUWAYAMA K, MIYAGUCHI H, KANAMORI T, IWATA Y, INOUE H, YOSHIDA T, KISHI T. Determination of muscimol and ibotenic acid in *Amanita* mushrooms by high-performance liquid chromatography and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007; 852: 430-435.
21. TSUJIKAWA K, MOHRI H, KUWAYAMA K, MIYAGUCHI H, IWATA Y, GOHDA A, FUKUSHIMA S, INOUE H, KISHI T. Analysis of hallucinogenic constituents in *Amanita* mushrooms circulated in Japan. *Forensic Sci Int.* 2006; 164: 172-178.

Areca catechu

(areca-nut)



Nome: *Areca catechu* Linn

Famiglia: *Arecaceae (Palmae)*

Genere: *Areca* L.

Specie: *Areca catechu* Linn

Sinonimi: noce di betel, areca, betel palm, pinang, bing lang, areca-nut, betel nut

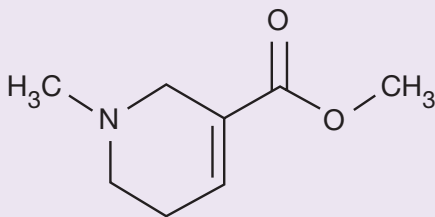
Provenienza: originaria di Ceylon (Sri Lanka), Malesia, viene tuttavia coltivata in tutto il sud-est asiatico, in India ed in alcune regioni dell'Africa centro-orientale

Principi attivi: arecolina, arecaidina, guvacina e guvacolina

L'arecolina è l'alcaloide principale dell'*Areca catechu*, le altre tre sostanze sono presenti in quantità minori⁽¹⁾. Secondo fonti di letteratura internazionale, il contenuto di principi farmacologicamente attivi nell'areca-nut risulta essere pari a: 7,5 mg/g di arecolina, 1,5 mg/g di arecaidina, 2 mg/g di guvacolina, e 2,9 mg/g guvacina⁽²⁾.

La noce di *Areca catechu* viene tritata in piccoli pezzi ed insieme al lime (idrossido di calcio o calce spenta) e alle foglie del *Piper betle* (pepe betel) costituisce un piccolo bolo (betel quid) che viene masticato o tenuto nella bocca per il lento rilascio delle sostanze in esso contenute. Inoltre, la noce tritata si può mescolare con il tabacco ed è possibile confezionare delle sigarette, chiuse in una foglia di pepe betel che vengono fumate e chiamate comunemente betel nut⁽³⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: arecolina.

Formula Molecolare: $C_8H_{13}NO_2$ (peso molecolare = 155,1).

Nome sistematico: 1,2,5,6,tetraidro-1-metil-3-acido piridincarbossilico metilestere.

Numero di registro CAS: 63-75-2.

Punto di fusione: $<25^{\circ}C$.

UVmax: non presenta assorbimento significativo, assorbe da 230 a 360 nm.

Solubilità: cloroformio, acqua, etere.



Nome: arecaidina.

Formula Molecolare: $C_7H_{11}NO_2$ (peso molecolare = 141,1).

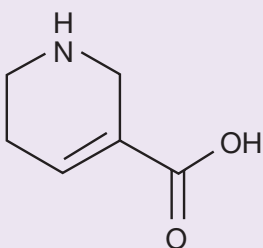
Nome sistematico: 1,2,5,6,tetraidro-1-acido metil-nicotinico.

Numero di registro CAS: 499-04-7.

Punto di fusione: $232^{\circ}C$.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: acqua.



Nome: guvacina.

Formula Molecolare: $C_6H_9NO_2$ (peso molecolare = 127,1).

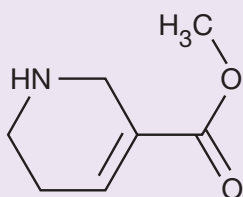
Nome sistematico: 1,2,5,6-acido tetraidronicotinico.

Numero di registro CAS: 498-96-4.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: acqua.



Nome: guvacolina (norarecolina).

Formula Molecolare: $C_7H_{11}NO_2$ (peso molecolare = 141,1).

Nome sistematico: 1,2,5,6-tetraidro 3-acido piridinocarbossilico metil estere.

Numero di registro CAS: 495-19-2.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Uso storico

L'origine dell'abitudine a masticare la noce di Areca (areca nut o betel nut vengono utilizzati come sinonimi, sebbene con betel nut si intenda la noce fumata con tabacco) è da ricercare nel Sud-est asiatico, probabilmente in Malesia, dove il nome della provincia di Penang sta a significare proprio areca-nut. Antichi scrittori orientali hanno lasciato testimonianza del fatto che la pratica di masticare Betel in Cina ed India fosse ben radicata già più di duemila anni fa⁽³⁾. A tale pianta venivano riferiti una serie di effetti che trovavano applicazione nella medicina ayurvedica⁽³⁾: antielmintico, stimolante dell'appetito, rinfrescante dell'alito, diuretico, lassativo, tonico nervino.

Uso attuale

L'areca-nut (il frutto o noce dell'*Areca catechu*) è comunemente consumata dalle popolazioni asiatiche e dalle comunità asiatiche emigrate in Europa e nel Nord America. In questo ultimo caso, il consumo sembrerebbe legato anche all'aspetto religioso. Le comunità indiane Hindu nel Regno Unito sono le maggiori consumatrici di betel nut (fino ad un 80% degli adolescenti ed adulti della comunità), mentre le comunità Sikh ne consumano meno (un 50% di adolescenti ed adulti) ed infine è poco diffusa fra i musulmani indiani, pachistani, etc.⁽⁴⁾. Tipicamente, la noce viene masticata dopo essere stata suddivisa in porzioni sottili, combinata con una varietà di altri prodotti naturali (tra i quali il tabacco), e avvolta in una foglia di pepe betel (*Piper betle*) (Tabella 1)⁽⁵⁾.

Nella medicina tradizionale indiana, il Betel (sia il "sigaro" nel suo insieme che l'areca nut da sola), è raccomandato specialmente per i suoi effetti lassativi e carminativi⁽³⁾. Esiste comunque un consumo legato a credenze popolari più che scientifiche, che attribuiscono alla pianta effetti di senso di benessere, palpitazioni (quindi effetto stimolante afrodisiaco), prontezza dei riflessi, resistenza alla fame. Inoltre, le donne asiatiche in gravidanza masticano l'areca nut per prevenire la nausea mattutina⁽⁶⁾.

Circa 200 milioni di persone masticano regolarmente Betel nel Pacifico Occidentale e nell'Asia meridionale. Si stima invece in 600 milioni il numero delle persone che nel mondo mastica areca-nut secondo diverse modalità di consumo: tra il 10 e il 20% della popolazione mondiale assume una qualche forma di areca nut^(3,7). Solo altre tre molecole psicoattive (nicotina, etanolo e caffeina) sono consumate più frequentemente dell'areca nut⁽⁷⁾.

Tabella 1. Preparazioni contenenti Areca nut⁽⁵⁾

Nome	Contenuto	Modalità di consumo
Mawa	Sottili scaglie di areca nut con tabacco e calce spenta, venduta in fogli di cellophane	Prima di consumare il prodotto, i sacchetti di cellophane sono strofinati per mescolare il contenuto, che viene tenuto in bocca e masticato lentamente
Paan	Anche conosciuto come betel quid, ha quattro ingredienti principali: tabacco trinciato, scaglie di areca nut e calce spenta avvolta in foglie di pepe betel. Può contenere, inoltre, cardamomo, cocco, chiodo di garofano e zucchero	Tutti gli ingredienti sono masticati lentamente. Il prodotto così ottenuto viene inghiottito con il succo di frutta o sputato
Gutkha	Una miscela in polvere di tabacco, areca nut e calce spenta con spezie e agenti aromatizzanti	La polvere viene messa in bocca e masticata lentamente. Il prodotto così ottenuto è generalmente inghiottito
Paan masala	Una miscela in polvere di areca nut e calce spenta con spezie e agenti aromatizzanti	La polvere viene messa in bocca e masticata lentamente. Il prodotto così ottenuto è generalmente inghiottito
Khaini	Foglie di tabacco e scaglie di areca nut miscelate a calce spenta	Le foglie secche di tabacco sono mescolate a mano con calce e fatte in un bolo che viene messo in bocca, o nel vestibolo o al di sotto della lingua
Betel Nut	Tabacco trinciato, scaglie di areca nut, lime e calce spenta avvolta in foglie di pepe betel	Il “sigaro” viene fumato

Legislazione

In Italia né l'arecolina, né l'arecaidina né l'intera pianta o parti di essa sono inseriti nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche.

Il Ministero della Salute ha inserito il seme della dell'*Areca catechu* L. in una lista degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari⁽⁸⁾.

Non sono noti provvedimenti legislativi restrittivi a carico dell'areca nut o dei suoi principi attivi nei diversi Paesi della Comunità Europea, né sono noti provvedimenti legislativi restrittivi negli Stati Uniti.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La maggior parte delle proprietà farmaco-tossicologiche della noce di betel sono da attribuire all'arecolina, il principale alcaloide dell'*Areca catechu*.

L'arecolina è in grado di interagire sia con i recettori muscarinici sia con quelli nicotinici, producendo effetti colinomimetici che si manifestano con bradicardia, ipotensione, broncospasmo, miosi, incremento del tono muscolare ed incremento delle secrezioni salivare, gastrica, pancreatico, bronchiale e lacrimale⁽⁹⁾.

L'arecolina inoltre è un inibitore competitivo del neurotrasmettitore acido gamma ammino butirrico (GABA) in grado di legarsi ai suoi recettori: in questo modo l'arecolina impedisce la neurotrasmissione GABAergica ed i suoi effetti inibitori a carico della trasmissione nervosa. Così, mentre le benzodiazepine (ad esempio il diazepam) potenziano l'attività inibitrice del GABA sull'attività bioelettrica del cervello e quindi la sua azione tranquillizzante, l'arecolina, agendo come GABA inibitore, genera effetti stimolanti o euforizzanti che sono opposti, in sostanza, a quelli ansiolitici prodotti dalle benzodiazepine⁽¹⁰⁾.

L'arecaidina produce i medesimi effetti parasimpaticomimetici dell'arecolina: interferisce sul comportamento del topo, riducendo la motilità dell'animale ed il suo desiderio di esplorazione dell'ambiente. Studi effettuati *in vitro* su porzioni di cervello di ratto, hanno mostrato come sia l'arecaidina che la guvacina possano agire come inibitori substrato-competitivi dell'*uptake* del GABA⁽²⁾. È stato dimostrato anche che l'arecolina incrementa i livelli di acetilcolina cerebrale nel ratto⁽¹¹⁾.

Gli estratti ottenuti dalle noci di betel esercitano effetti sia antidepressivi in modelli animali (topo), con un meccanismo riconducibile all'inibizione delle monoamino ossidasi (MAO)⁽¹²⁾, che effetti antiipertensivi attribuibili ai tannini che sembrano in grado di agire attraverso inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)⁽¹³⁾.

Tossicità

Nei topi, la somministrazione orale di un estratto alcolico anidro di betel nut, alle dosi di 0,5, 1 e 3 gr/kg ha evidenziato una bassa tossicità acuta. Gli effetti osservati sono stati: assenza di riflesso corneale, atassia ed incremento del ritmo respiratorio⁽¹⁴⁾.

La somministrazione orale cronica di un estratto alcolico anidro per 3 mesi alla dose di 100 mg/kg determina un incremento della mortalità. Gli animali trattati con tale estratto mostrano un incremento dei livelli di globuli bianchi e di emoglobina. Questa maggiore attività delle cellule del midollo osseo è stata attribuita ai tannini e agli alcaloidi contenuti nella noce di betel⁽¹⁴⁾.

Dati relativi alla tossicità acuta dell'arecolina⁽¹⁵⁾

Nel cane - DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 5 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 190 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 36 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 550 mg/kg

Nel ratto - DL 50 dopo somministrazione intraperitoneale: 40 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione orale: 2500 mg/kg

È stato osservato che nel ratto una dieta arricchita con Betel in una percentuale uguale o superiore al 15% causa un quadro tossico caratterizzato da: necrosi delle mucose orale e intestinale, splenomegalia, depositi di grasso nel fegato e ritardo nello sviluppo scheletrico⁽¹⁶⁾. Non sono noti dati di tossicità relativi all'arecaidina.

Effetti avversi

L'assunzione di betel nut è stata associata allo sviluppo di patologie cardiovascolari. Livelli elevati di omocisteina, associabili ad un incrementato rischio di cardiopatie ischemiche, sono stati osservati nei masticatori abituali di noci di betel. In letteratura si ritrova il caso di un paziente affetto da pregressa patologia coronarica che ha manifestato un infarto del miocardio in seguito all'assunzione di betel nut. L'arecolina contenuta nelle noci di betel può infatti causare spasmo delle arterie coronariche, con un meccanismo patogenetico riconducibile ad un effetto parasimpatico-mimetico che si esplica sui vasi con danno endoteliale⁽¹⁷⁾. In un altro caso, un paziente dopo avere masticato noce di betel è deceduto, nonostante i ripetuti tentativi di defibrillazione, a causa di infarto acuto del miocardio con fibrillazione ventricolare⁽¹⁸⁾.

L'uso di betel nut può causare tachicardia ed aumento della pressione sanguigna. Oltre la metà degli utilizzatori cronici di tale droga dichiara di avere palpitazioni. L'accelerazione del battito cardiaco insorge entro 2 minuti dall'inizio della masticazione di betel, raggiunge un picco entro 4-6 minuti e termina mediamente entro 18,8 minuti. L'incremento medio

dei battiti cardiaci (espresso come battiti/minuto) è pari a 17 per i nuovi assuntori, 16,2 per gli assuntori occasionali e 13,3 per gli assuntori abituali. La durata degli effetti è maggiore nei nuovi consumatori rispetto ai consumatori abituali: ciò fa ipotizzare che in seguito ad assunzione ripetuta sia possibile lo sviluppo di tolleranza verso questi effetti ⁽²⁾.

Le noci di betel contengono quantità significative di rame che possono incrementare l'attività della lisil-ossidasi, enzima rame-dipendente che interviene nella formazione dei legami crociati tra collagene ed elastina, rendendo le fibre del collagene maggiormente resistenti alla degradazione. Ciò potrebbe favorire lo sviluppo di aterogenesi a livello dei vasi sanguigni maggiori ^(19,20).

L'uso cronico di noci di betel può causare la deplezione di vitamina B12. Test di laboratorio effettuati su 11 soggetti che assumevano betel nut da almeno 35 anni hanno dimostrato una notevole riduzione dei livelli ematici di tale vitamina ⁽²¹⁾.

A livello del sistema nervoso centrale l'arecolina esercita effetti muscarinici (miosi, riduzione del senso di fatica, aumento dell'attenzione e della concentrazione, agitazione seguita da una fase di depressione e prostrazione) mediati da un incremento dei livelli di acetilcolina e associati a senso di benessere ⁽²¹⁻²³⁾. Nei soggetti che per la prima volta assumono betel nut si possono manifestare vertigini ⁽³⁾.

L'uso di betel nut è stato associato allo sviluppo di diabete ⁽¹⁹⁾. In particolare, è stato dimostrato che nel topo circa l'8,5% degli animali sottoposti a somministrazione di tale droga sviluppa diabete non-insulino dipendente ⁽²⁴⁾.

In letteratura è riportato il caso di due persone che hanno manifestato una sindrome reversibile denominata "milk alkali", caratterizzata da iperglicemia, alcalosi metabolica ed insufficienza renale, in seguito all'assunzione di betel nut associata ad una pasta alcalina composta principalmente da gusci di ostriche ⁽²⁵⁾.

A livello gastrointestinale, l'assunzione di betel nut può causare irritazione e crampi intestinali. L'arecolina, somministrata per via orale, può provocare l'insorgenza di nausea e vomito causando al contempo aumento della peristalsi ^(23,26).

La bocca ed i denti dei soggetti che masticano continuamente betel nut insieme a calce spenta si macchiano rapidamente assumendo un colore variabile dal rosso al marrone. Tali soggetti, inoltre, manifestano intorpidimento della lingua e secchezza delle fauci. I nuovi utilizzatori possono sperimentare un senso di costrizione alla gola e all'esofago ^(8,3,27).

Circa lo 0,5% degli utilizzatori cronici di betel nut sviluppa una fibrosi sottomucosa orale, patologia caratterizzata da atrofia epiteliale e accumulo di collagene nella mucosa orale. Responsabili di questo effetto avverso sembrano essere le catechine ed i tannini presenti nella pianta, i quali agiscono stabilizzando il collagene e rendendolo resistente alle collagenasi sia umane che batteriche ⁽²⁸⁾. Il 15% di questi soggetti sviluppa successivamente anomalie tissutali (atipie) mentre nel 7% dei casi si verifica l'insorgenza di carcinoma a cellule squamose ⁽²⁹⁾.

In letteratura si possono ritrovare la descrizione di una serie di casi clinici di fibrosi sottomucosa orale ed un caso di lichen planus associati all'uso di noci di betel ⁽³⁰⁻³²⁾.

Nei topi la somministrazione cronica di betel nut ha determinato un incremento ematico dei livelli degli enzimi dei citocromi B5 e P450, della malondialdeide e della glutazione S-trasferasi (GST) ⁽³³⁾.

L'arecolina, a causa dei suoi effetti colinergici, determina broncocostrizione e può esacerbare i casi di asma ^(9,34). In letteratura si riportano i casi di due pazienti asmatici che sono stati ospedalizzati a causa di un severo attacco di asma in seguito all'assunzione di betel nut ⁽²²⁾.

Dati epidemiologici raccolti in Cina dimostrerebbero che l'uso di noci di betel è un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza renale cronica nell'uomo ⁽³⁵⁾.

I masticatori di Betel dichiarano infine di provare sensazioni di calore; in effetti è stato possibile registrare un aumento della temperatura del viso di 0,5-2°C nel momento in cui viene masticato il Betel.

Dipendenza e tolleranza

Non è ad oggi del tutto chiaro se il consumo di areca nut sia in grado di indurre dei veri e propri fenomeni di dipendenza. Tuttavia in seguito all'uso cronico di Betel, in particolare se associato al tabacco ⁽³⁶⁾, si sviluppa una tolleranza molto simile a quella che si ha con le sigarette ⁽²¹⁾. Inoltre, le persone che smettono di assumere il Betel possono manifestare episodi di psicosi tossiche reversibili caratterizzate da allucinazioni e da idee maniacali ⁽⁹⁾.

Altri sintomi comunemente riportati in seguito alla sospensione dell'assunzione di Betel sono: alterazioni dell'umore, riduzione della concentrazione, disturbi del sonno ed incremento dell'appetito ⁽²¹⁾.

Cancerogenicità

Oltre al carcinoma a cellule squamose, l'assunzione di Betel può essere associata ad un elevato rischio di insorgenza di altri tipi di tumore. Negli utilizzatori abituali di betel nut si manifesta leucoplachia, lesione pre-cancerosa che si traduce successivamente in cancro della bocca⁽³⁷⁾.

L'effetto cancerogenetico sembra essere dovuto agli elevati livelli di nitrosamine (derivanti dal metabolismo degli alcaloidi) presenti nella saliva degli utilizzatori di tale droga⁽⁹⁾. L'effetto citotossico e genotossico sulle cellule dell'epitelio buccale è stato osservato in particolare per il 3-(N-nitrosometilamino) proprionitrile⁽³⁸⁾.

Gli estratti acquosi ed acetici di Betel sono in grado di indurre cancro all'esofago, alla laringe e tumori gastrointestinali; l'incidenza di cancro all'esofago è paragonabile a quella che si manifesta negli utilizzatori di tabacco. Questi estratti sono in grado di provocare rotture del DNA negli epatociti degli animali da esperimento⁽³⁹⁾. *In vitro* l'alcalinità della calce incrementa la generazione di specie reattive dell'ossigeno responsabili degli effetti tossici sul DNA⁽⁴⁰⁾. L'abitudine a masticare insieme calce e Betel potrebbe quindi potenziare i meccanismi carcinogenetici.

Nei topi la noce di betel associata alla calce induce lo sviluppo di papillomi dell'epitelio vaginale, ispessimento della mucosa vaginale ed alterazioni dell'epitelio e della sottomucosa vaginale. Questo tipo di tumore può metastatizzare a livello polmonare, renale e intraperitoneale⁽⁴¹⁾.

Teratogenicità

Non sono disponibili dati di teratogenicità sugli esseri umani. La teratogenicità è stata comunque dimostrata nel modello animale⁽⁴²⁾. Uno studio condotto sugli embrioni di pollo ha dimostrato che l'estratto alcolico causa in tali embrioni una mortalità dose dipendente. Sono state inoltre osservate malformazioni a carico dei visceri, delle estremità e riduzione del peso corporeo⁽⁴³⁾.

Interazioni farmacologiche

Le interazioni farmacologiche delle noci di betel sono da attribuire alle proprietà colinergiche degli alcaloidi in esse contenuti. L'assunzione di Betel può pertanto antagonizzare gli effetti farmacologici dei farmaci anti-muscarinici e potenziare invece l'efficacia degli agonisti colinergici⁽⁴²⁾.

L'arecolina, agendo come inibitore del GABA, può antagonizzare l'effetto ansiolitico delle benzodiazepine⁽²⁾.

Interazioni farmacologiche possono manifestarsi in particolare con:

- antidepressivi triciclici: riduzione dell'attività antidepressiva;
- amantadina, fenotiazine, olanzapina, molindone, loxapina, aloperidolo: aumento dell'incidenza di effetti extrapiramidali;
- anticolinergici: riduzione dell'efficacia farmacologica.

Effetti in gravidanza

Numerosi studi indicano che l'Areca possiede un potenziale genotossico, mitogenico e clastogenico (causa rotture cromosomiali) soprattutto quando combinata con il tabacco^(44,45).

L'arecolina è in grado di attraversare la placenta. L'analisi dei meconi di 32 neonati, figli di madri asiatiche che avevano assunto betel nut durante la gravidanza, ha rivelato la presenza di arecolina in 6 di questi bambini in un range di concentrazione variabile tra 0,006 e 0,012 µg/g⁽⁴⁶⁾. Due di questi neonati presentavano basso peso alla nascita, ipotonia, ritardo di crescita uterina ed uno di loro mostrò una sindrome di astinenza neonatale attribuibile all'arecolina⁽⁴⁶⁾. A fronte di un peso medio alla nascita più basso nei bambini le cui madri consumavano Betel in gravidanza, si è potuta osservare, tuttavia, una minore frequenza dell'insorgenza di ittero neonatale nello stesso campione⁽⁴⁷⁾.

Uno studio più recente conferma l'influenza in gravidanza dell'uso di noci di betel su alcuni parametri quali peso e lunghezza dei nati, che risultano essere inferiori alla norma⁽⁴⁸⁾.

Determinazioni Analitiche

Sono descritte nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi dell'*Areca catechu* in diversi liquidi biologici ^(46,49,50). È inoltre presente un metodo analitico per la determinazione di tali principi attivi nella noce della pianta che utilizza l'elettroforesi capillare accoppiata ad un rivelatore spettrofotometrico ad assorbimento di luce ultravioletta ⁽¹⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione dell'arecolina nel meconio, sangue di cordone, urina fetale, placenta e matrice cheratinica

(tratto da: PICHINI S, PELLEGRINI M, PACIFICI R, MARCHEI E, MURILLO J, PUIG C, VALL O, GARCÍA-ALGAR O. Quantification of arecoline (Areca Nut Alkaloids) in neonatal biological matrices by high-performance liquid chromatography/electrospray quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2003; 17: 1958-1964. GARCÍA-ALGAR O, VALL O, ALAMEDA F, PUIG C, PELLEGRINI M, PACIFICI R, PICHINI S. Prenatal exposure to arecoline (areca nut alkaloid) and birth outcomes *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90; 276-277. MARCHEI E, DURGBANSHI A, ROSSI S, GARCÍA-ALGAR O, ZUCCARO P, PICHINI S. Determination of arecoline (areca nut alkaloid) and nicotine in hair by high performance liquid chromatography/ electrospray quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2005; 19: 3416-3418) ^(46,49,50).

L'analisi viene eseguita su campioni di diverse matrici biologiche mediante un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrometro di massa (LC-MS).

Estrazione del campione

Ad 1 g di meconio, 1 ml di sangue di cordone, 1 ml di urina, 500 mg di placenta si aggiungono 1 ml di una soluzione di cloruro di ammonio a pH 9,5 e 5 ml di una miscela cloroformio/alcol isopropilico (95:5, v/v). Per quanto riguarda la matrice cheratinica, 50 mg di capelli vengono digeriti con 2 ml di idrossido di sodio 12 M a 40°C per 18 ore. Successivamente anche alla matrice cheratinica si aggiungono 1 ml di una soluzione di cloruro di ammonio a pH 9,5 e 5 ml di una miscela cloroformio/alcol isopropilico (95:5, v/v). I tubi di vetro vengono poi messi su un agitatore di tipo orizzontale per 5 minuti e successivamente centrifugati a 2000 giri per 5 minuti. Dopo centrifugazione la fase organica viene trasferita in nuovi tubi dove vengono aggiunti 2,5 ml di acido cloridrico 0,5 M. Si centrifugano nuovamente i campioni a 2000 giri per 5 minuti e successivamente la fase organica viene neutralizzata con 1 ml di idrossido di sodio 1 M ed alcalinizzata con 2 ml di cloruro di ammonio a pH 9,5. Infine si esegue una nuova estrazione con 5 ml di una miscela cloroformio/alcol isopropilico (95:5, v/v). La fase organica viene evaporata sotto flusso di azoto ed il residuo viene disciolto in 100 µl acetato di ammonio 10 mM a pH 4,3. 20 µl vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Phenomenex Luna C18 (150 x 4,6 mm x 3 µm)

Fase Mobile: 90% acetato di ammonio 10 mM (pH 3) e 10% acetonitrile

Modalità di separazione: isocratica

Flusso: 0,5 ml/min

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva

Temperatura del gas di evaporazione: 350°C

Pressione del gas di nebulizzazione: 40 psi

Voltaggio del capillare: 1550 V

Voltaggio del fragmentor: 110 V

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Arecolina: 4,5 minuti

Pilocarpina (standard interno): 8,1 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Arecolina: m/z 156, 140, 118

Pilocarpina (standard interno): m/z 209, 96, 95

Standard

Gli standard di arecolina e pilocarpina (standard interno) utilizzati nelle analisi si possono acquistare presso la ditta Sigma-Aldrich (Milano, Italia).

Curva di calibrazione

Le soluzioni madri a concentrazione 1 mg/ml sono preparate in alcol metilico. Le soluzioni standard alle concentrazioni di 10, 1 e 0,1 µg/ml sono preparate diluendo le soluzioni madri con alcol metilico e conservate a -20°C. Le soluzioni di lavoro e di calibrazione (range di concentrazioni: 0,005 - 1 µg di arecolina per grammo di meconio o placenta; 0,005 - 1 µg di arecolina per millilitro di sangue di cordone o urina e 0,3 - 10 ng di arecolina per milligrammo di capello), preparate giornalmente diluendo opportunamente le soluzioni standard in alcol metilico, vengono aggiunte a campioni di meconio, sangue di cordone, urina, placenta e capelli precedentemente testati come drug-free. La concentrazione dello standard interno risulta pari a 10 µg/ml.

I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 0,85 µg/g o 0,85 µg/ml, 0,12 µg/g o 0,12 µg/ml e 0,012 µg/g o 0,012 µg/ml vengono preparati aggiungendo le soluzioni standard a campioni di meconio, sangue di cordone, urina e placenta, precedentemente testati. Anche per quanto riguarda la matrice cheratinica, i campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 8 ng/mg, 3,2 ng/mg e 0,5 ng/mg vengono preparati aggiungendo le soluzioni standard a campioni di capelli precedentemente testati. Questi campioni vengono inseriti in ciascun lotto analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione. L'analisi quantitativa è stata effettuata comparando i picchi identificati dallo ione m/z 156 dell'arecolina con lo ione m/z 209 della pilocarpina utilizzata come standard interno.

Risultati

L'analisi dell'arecolina nelle varie matrici biologiche sopra elencate ha evidenziato una quantità di principio attivo medio pari a:

Meconio	0,008 µg/g
Urine	0,01 µg/g
Sangue di cordone	tracce
Placenta	0,01 µg/g
Capelli	1,71 ng/mg nel caso che la areca nut venga fumata
Capelli	1,18 ng/mg nel caso che la areca nut venga masticata

Bibliografia

1. LORD GA, LIM CK, WARNAKULASURIYA S, PETERS TJ. Chemical and analytical aspects of areca nut. *Addict Biol.* 2002; 7: 99-102.
2. CHU NS. Effects of betel chewing on the central and autonomic nervous systems. *J Biomed Sci.* 2001; 8: 229-236.
3. NORTON SA. Betel: consumption and consequences. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 81-88.
4. WARNAKULASURIYA S. Areca nut use following migration and its consequences. *Addict Biol.* 2002; 7: 127-132.
5. AULUCK A, HISLOP G, POH C, ZHANG L, ROSIN MP. Areca nut and betel quid chewing among South Asian immigrants to Western countries and its implications for oral cancer screening. *Rural Remote Health.* 2009; 9: 1118. Disponibile on-line sul sito: <http://www.rh.org.au>

6. YANG MS, CHANG FT, CHEN SS, LEE CH, KO YC. Betel quid chewing and risk of adverse pregnancy outcomes among aborigines in southern Taiwan. *Public Health*. 1999; 113: 89-92.
7. GUPTA PC, WARNAKULASURIYA S. Global epidemiology of areca nut usage. *Addict. Biol.* 2002; 7: 77-83.
8. L'elenco delle piante ammesse negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
9. PICKWELL SM, SCHIMELPFENING S, PALINKAS LA. 'Betelmania'. Betel quid chewing by Cambodian women in the United States and its potential health effects. *West J Med* 1994; 160: 326-330.
10. BOUCHER BJ, MANNAN N. Metabolic effects of the consumption of Areca catechu. *Addict Biol.* 2002; 7: 103-110.
11. MOLINENGO L, FUNDARO AM, CASSONE MC. Action of a chronic arecoline administration on mouse motility and on acetylcholine concentrations in the CNS. *J Pharm Pharmacol.* 1988; 40: 821-822.
12. DAR A & KHATOON S. Antidepressant effects of ethanol extract of Areca catechu in rodents. *Phytotherapy Res.* 1997; 11: 174-176.
13. INOKUCHI J-I, OKABE H, YAMAUCHI T NAGAMATZU A, NONAKA G, NISHIOKA I. Antihypertensive substance in seeds of Areca catechu L. *Life Sci.* 1986; 38: 1375-1382.
14. SHAH AH, QUERESHI S, TARIQ M. Toxicity studies on six plants used in the traditional Arab system of medicine. *Phytother Res.* 1989; 3: 25-29.
15. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
16. SAIKIA M & VAIDEHI MP. Studies on the pathological effects of feeding betel nut meal in albino rats. *Br J Exp Path.* 1983; 64: 515-517.
17. HUNG DZ, DENG JF. Acute myocardial infarction temporally related to betel nut chewing. *Vet Hum Toxicol.* 1998; 40: 25-28.
18. DENG JF, GER J, TSAI WJ, KAO WF, YANG CC. Acute toxicities of betel nut: rare but probably overlooked events. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001; 39: 355-360.
19. TRIVEDY C & WARNAKULASURIYA S. Areca nuts can have deleterious effects. *BMJ* 1999; 318: 1287.
20. TRIVEDY C, BALDWIN D, WARNAKULASURIYA S JOHNSON N PETERS T. Copper content in Areca catechu (betel nut) products and oral submucous fibrosis. *Lancet* 1997; 349: 1447.
21. WINSTOCK AR, TRIVEDY CR, WARNAKULASURIYA KAAS PETERS TJ. A dependency syndrome related to areca nut use: some medical and psychological aspects among areca nut users in the Gujarat community in the UK. *Addiction Biol* 2000; 5: 173-179.
22. TAYLOR RF, AL-JARAD ,N JOHN LM, CONROY DM, BARNES NC. Betel nut and chewing and asthma. *Lancet* 1992; 339: 1134-1136.
23. MUJUMDAR AM, KAPADI AH, PENDSE GS. Chemistry and pharmacology of betel nut Areca catechu Linn. *J Plantation Crops.* 1979; 7: 69-92.
24. MANNAN N, BOUCHER BJ, EVANS SJW: Increased waist size and weight in relation to consumption of Areca catechu (betel nut); a risk factor for increased glycaemia in Asians in East London. *Brit J Nutrition.* 2000; 83: 267-275.
25. WU KD, CHUANG RB, WU FL, HSU WA, JAN IS, TSAI KS. The milk alkali syndrome caused by betel nuts in oyster shell paste. *Clin Toxicol.* 1996; 34: 741-745.
26. ARJUNGI VKN. Areca nut. *Arzneim-Forsch (Drug Res)* 1976; 26: 951-956.
27. FARNSWORTH ER. Betel nut--its composition, chemistry, and uses. *Sci in New Guinea.* 1976; 4: 85-90.
28. SCUTT A, MEGHJI S, CANNIFF JP HARVEY W. Stabilisation of collagen by betel nut polyphenols as a mechanism in oral submucous fibrosis. *Experientia* 1987; 43: 391-393.
29. CANNIFF JP & HARVEY W. The aetiology of oral submucous fibrosis: the stimulation of collagen synthesis by extracts of areca nut. *Int J Oral Surg.* 1981; 10: 163-167.
30. ANIL S, BEENA VT. Oral submucous fibrosis in a 12-year-old girl: case report. *Pediatr Dent.* 1993; 15: 120-122.
31. SHAH B, LEWIS MA, BEDI R. Oral submucous fibrosis in a 11-year-old Bangladeshi girl living in the United Kingdom. *Br Dent J.* 2001; 191: 130-132.
32. STOOPLER ET, PARISI E, SOLLECITO TP. Betel quid-induced oral lichen planus: a case report. *Cutis.* 2003; 71: 307-311.
33. SINGH A & RAO AR. Modulatory influence of areca nut on the mouse hepatic xenobiotic detoxication system and skin papillomagenesis. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1995; 15: 135-146.
34. FUGH-BERMAN A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134-138.
35. CHOU CY, CHENG SY, LIU JH, CHENG WC, KANG IM, TSENG YH, SHIH CM, CHEN W. Association between betel-nut chewing and chronic kidney disease in men. *Public Health Nutr.* 2009;12: 723-727.
36. BENEGAL V, RAJKUMAR RP, MURALIDHARAN K. Does areca nut use lead to dependence? *Drug Alcohol Depend.* 2008; 97: 114-121.
37. SHIU MN, CHEN THH, CHANG SH HAHN LJ. Risk factors for leukoplakia and malignant transformation to oral carcinoma: a leukoplakia cohort in Taiwan. *Br J Cancer.* 2000; 82: 1871-1874.
38. SUNDQVIST K, LIU Y, NAIR J BARTSCH H, ARDVIDSON K, GRAFSTROM RC. Cytotoxic and genotoxic effects of Areca nut-related compounds in cultured human buccal epithelial cells. *Cancer Res.* 1989; 49: 5294-5298.
39. SHARAN RN & WARY KK. Study of unscheduled DNA synthesis following exposure of human cells to arecoline and extracts of betel nut in vitro. *Mutat Res.* 1992; 278: 271-276.
40. NAIR UJ, FRIESEN M, RICHARD I MacLENNAN R, THOMAS S, BARTSCH H. Effect of lime composition on the formation of reactive oxygen species from areca nut extract in vitro. *Carcinogenesis.* 1990; 11: 2145-2148.
41. KAPADIA GJ, CHUNG EB, GHOSH B SHUKLA YN, BASAK SP, MORTON JF, PRADHAN SN. Carcinogenicity of some folk medicinal herbs in rats. *J Natl Cancer Inst.* 1978; 60: 683-686.
42. SING A., RAO AR. Effect of arecanut, a masticatory, on hepatic drug metabolising enzymes-SH content and lipid peroxidation in lactating mothers and their sucking neonates. *Cancer Lett.* 1995; 92: 175-180.
43. PAUL K, MOITRA PK, MAITY CR GHOSAL SK. Teratogenicity of crude areca nut extract in chick embryos. *Ind J Physiol Allied Sci.* 1996; 50: 182-187.

44. LEE CH, LIN SH, LIU SH LIN-SHIAU SY. Mutual interactions among ingredients of betel quid in inducing genotoxicity on Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res.* 1996; 367: 99-104.
45. SEN S, TALUKDER G & SHARMA A. Betel cytotoxicity: further evidence from mouse bone marrow cells. *Int J Pharmacognosy* 1991; 29: 130-140.
46. GARCIA-ALGAR O, VALL O, ALAMEDA F, PUIG C, PELLEGRINI M, PACIFICI R, PICHINI S. Prenatal exposure to arecoline (areca nut alkaloid) and birth outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: F276-F277.
47. DE COSTA C., GRIEW AR. Effects of betel chewing on pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1982; 22: 22-24.
48. YANG MS, LEE CH, CHANG SJ, CHUNG TC, TSAI EM, KO AM, KO YC. The effect of maternal betel quid exposure during pregnancy on adverse birth outcomes among aborigines in Taiwan. *Drug Alcohol Depend.* 2008; 95: 134-139.
49. PICHINI S, PELLEGRINI M, PACIFICI R, MARCHEI E, MURILLO J, PUIG C, VALL O, GARCÍA-ALGAR O. Quantification of arecoline (Areca Nut Alkaloids) in neonatal biological matrices by high-performance liquid chromatography/electrospray quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2003; 17: 1958-1964.
50. MARCHEI E, DURGBANSHI A, ROSSI S, GARCÍA-ALGAR O, ZUCCARO P, PICHINI S. Determination of arecoline (areca nut alkaloid) and nicotine in hair by high performance liquid chromatography/ electrospray quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2005; 19: 3416-3418.

Argemone mexicana

(prickly poppy)



Nome: *Argemone mexicana*

Famiglia: *Papaveraceae*

Genere: *Argemone* L.

Specie: *Argemone mexicana* L.

Sinonimi: mexican prickly poppy, “cardo santo”, chicolate

Provenienza: originaria dell’ America Centrale, in particolare del Messico

Principi attivi: berberina, protopina, sanguinarina, diidrosanguinarina, allocriptopina, cheleritrina, coptisina

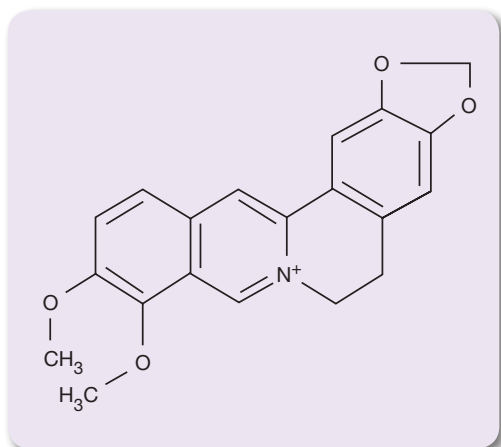
L’*Argemone mexicana*, comunemente conosciuta come prickly poppy, è originaria dell’ America Centrale, del Messico e delle Indie ⁽¹⁾. I primi studi sulla composizione chimica dell’*Argemone mexicana* riportano la presenza di berberina e protopina nei semi ^(1,2).

Il seme produce un 22-36% di olio dal colore giallo bruno, chiamato olio di argemone o katkar oil. Questo olio, non commestibile, contiene due alcaloidi tossici quali la sanguinarina e la diidrosanguinarina ⁽³⁾. Studi sull’*Argemone mexicana* riportano la presenza di altri alcaloidi quali l’ allocriptopina nella radice e nelle parti aeree della pianta, la cheleritrina nella radice e la coptisina nello stelo, nelle foglie, nella capsula, nei semi e nelle piantine ⁽⁴⁾. La composizione chimica dei semi dell’*Argemone mexicana* è riportata in Tabella 1.

Tabella 1. Contenuto di alcaloidi nei semi di *Argemone mexicana* ⁽⁵⁾

Alcaloidi	Percentuale
Alcaloidi totali	0,13
Diidrosanguinarina	87,00
Sanguinarina	5,00
Berberina	0,57
Protopina	0,34
Cheleritrina	0,12
Coptisina	0,03

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi ⁽⁶⁻⁸⁾



Nome: berberina.

Formula Molecolare: $[C_{20}H_{18}NO_4]^+$ (peso molecolare = 336,4).

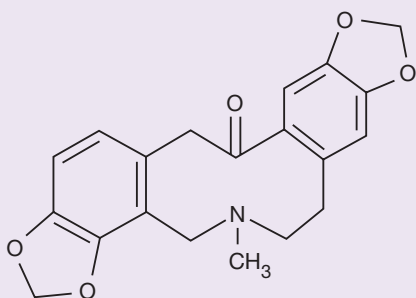
Nome sistematico: 5,6-diidro-9,10-dimetossibenzo(g)-1,3-benzodiossolo(5,6-a)quinolizinio.

Numero di registro CAS: 2086-83-1.

Punto di fusione: 145°C.

UVmax: 265, 343 nm.

Solubilità: dissolve lentamente in acqua.



Nome: protopina.

Formula Molecolare: $C_{20}H_{19}NO_5$ (peso molecolare = 353,4).

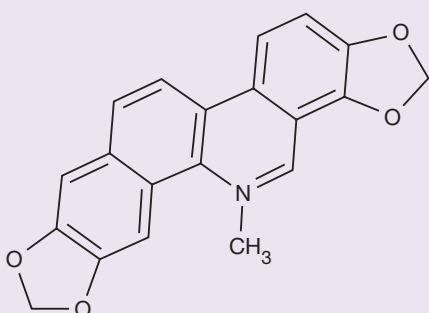
Nome sistematico: 4,6,7,14-tetraidro-5-metil-bis(1,3)-benzodiossolo(4,5-c-5',6'-g)azecin-13(5H)-one.

Numero di registro CAS: 130-86-9.

Punto di fusione: 208°C.

UVmax: 239, 291, in alcol etilico 95% = 293 nm.

Solubilità: solubile in acetato di etile, bisulfide di carbonio, benzene, petrolio, etere. Praticamente insolubile in acqua.



Nome: sanguinarina.

Formula Molecolare: $C_{20}H_{14}NO_4$ (peso molecolare = 332,3).

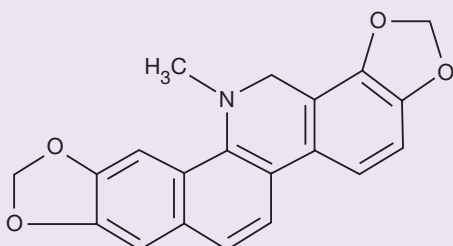
Nome sistematico: 13-metil(1,3)benzodiossolo(5,6-c)-1,3-diossolo(4,5-i)fenantridina.

Numero di registro CAS: 2447-54-3.

Punto di fusione: 273-274°C.

UVmax: 234, 283, 325 nm (alcol metilico).

Solubilità: solubile in alcol, cloroformio, acetone, acetato di etile.



Nome: diidrosanguinarina.

Formula Molecolare: $C_{20}H_{15}NO_4$ (peso molecolare = 333,3).

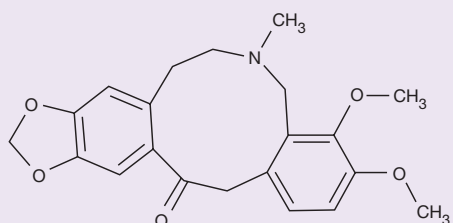
Nome sistematico: 13,14-diidro-13-metil(1,3)benzodiossolo(5,6-c)-1,3-diossolo(4,5-i)fenantridina.

Numero di registro CAS: 3606-45-9.

Punto di fusione: 188-189°C.

UVmax: 237, 284, 322 nm (alcol etilico).

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: allocriptopina.

Formula Molecolare: $C_{21}H_{23}NO_5$ (peso molecolare = 369,4).

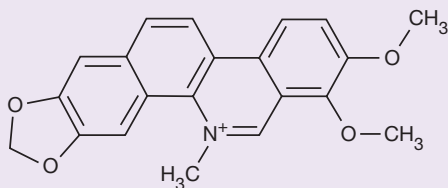
Nome sistematico: 5,7,8,15-tetraidro-3,4-dimetossi-6-metil(1,3)benzodiossolo(5,6-e)(2)benzazecin-14(6H)-one.

Numero di registro CAS: 485-91-6.

Punto di fusione: 160-161°C.

UVmax: 232, 284 nm.

Solubilità: solubile in alcol, cloroformio, etere, acetato di etile e acidi diluiti.



Nome: chelitrina.

Formula Molecolare: $[C_{21}H_{18}NO_4]^+$ (peso molecolare = 348,4).

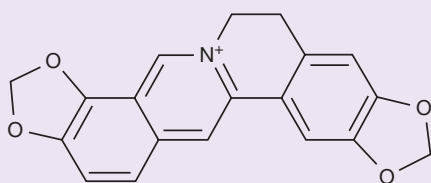
Nome sistematico: 1,2-dimetossi-12-metil(1,3)benzodiossolo(5,6-c)fenantridinio.

Numero di registro CAS: 34316-15-9.

Punto di fusione: 200-206°C.

UVmax: 226, 283, 320 nm.

Solubilità: solubile in dimetilsolfossido (DMSO), alcol etilico, etere di petrolio. Non solubile in acqua.



Nome: coptisina.

Formula Molecolare: $[C_{19}H_{14}NO_4]^+$ (peso molecolare = 320,3).

Nome sistematico: 6,7-diidrobis(1,3)benzodiossolo(5,6-a:4',5'-g)quinolizino.

Numero di registro CAS: 3486-66-6.

Punto di fusione: 218°C.

UVmax: 229, 244, 267, 353.

Solubilità: molto poco solubile in acqua, parzialmente solubile in alcol, solubile in alcali.

Uso storico

Secondo alcune fonti consultabili in Internet, l'*Argemone mexicana* veniva usata dagli Aztechi come “nutrimento per i morti”, da offrire agli Dei durante i sacrifici. Gli Aztechi usavano fare un impasto simile al pane con i semi e lo modellavano in un'immagine del Dio conosciuto come Huitzilopochtli⁽⁹⁾. Nel Codice Fiorentino (nome dato a 12 libri creati sotto la supervisione di Bernardino de Sahagún approssimativamente tra il 1540 e il 1585) si riporta che durante i riti sacrificali un sommo sacerdote “uccideva” la rappresentazione del dio e quindi lo dava da mangiare ai sacrificanti. Come affermato, sempre nel Codice Fiorentino, il prickly poppy era una delle tre piante utilizzate dagli Aztechi⁽⁹⁾.

Il succo delle foglie veniva usato nel trattamento delle opacità della cornea, nel trattamento del dolore da cefalea e nelle infiammazioni degli occhi⁽¹⁾. Alcuni credevano che la pianta possedesse proprietà narcotiche dovute alla presenza di morfina. Nel 1868 Charbonnier sostenne di aver ottenuto morfina dalle foglie e dalla capsula di *Argemone mexicana* ma successivi studi dimostrarono che la pianta non conteneva morfina bensì alcaloidi quali la berberina e la protopina⁽¹⁾.

Uso attuale

L'*Argemone mexicana* è usata come pianta medicinale in diversi paesi. In Messico i semi sono considerati un antidoto per il veleno dei serpenti mentre in India i fumi dei semi sono usati per alleviare il mal di denti. L'estratto fresco dei semi contiene sostanze che dissolvono le proteine e risulta efficace nel trattamento delle verruche, dell'herpes labiale, delle infezioni cutanee, delle malattie della pelle, dei pruriti e anche nel trattamento dell'idropisia e dell'ittero⁽¹⁰⁾. Sempre in India la pianta è usata in medicina ayurvedica e unani per il trattamento di una vasta gamma di malattie tra cui la malaria. L'uso come antimalarico è diffuso anche in diversi paesi africani, tra cui il Benin, il Mali e il Sudan⁽¹¹⁾.

Non esiste documentazione delle proprietà psicoattive dell'*Argemone mexicana*. Dalle informazioni contenute nei siti web si evince che le foglie sono fumate come sostitutivo della Marijuana o utilizzate per preparare il tè, con una sigaretta d'accompagnamento. L'*Argemone mexicana* viene venduta, sotto forma di resina, miscelata ad altre erbe. Si suggerisce di miscelarla con tabacco e fumarla per ottenere un effetto rilassante ed aromatizzante del tabacco. Per un effetto più forte la resina viene utilizzata pura in bong o vaporizzata.

Legislazione

In Italia nessuno degli alcaloidi dell'*Argemone mexicana* nè l'intera pianta o parti di essa sono inseriti nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Il Ministero della Salute ha inserito il fiore, la foglia, l'olio, la radice e il seme dell'*Argemone mexicana* nella lista degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari⁽¹²⁾. Non si hanno notizie di particolari provvedimenti restrittivi in Europa a carico della pianta o dei suoi principi attivi. La *Argemone mexicana* non è sottoposta a controllo negli Stati Uniti.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Bose et. al. hanno osservato che le principali attività farmacologiche degli estratti di *Argemone mexicana* sono legate alla frazione totale degli alcaloidi⁽¹³⁾.

La sanguinarina e la berberina presentano una vasta gamma di effetti biologici e/o farmacologici, tra cui proprietà anti-infiammatorie, di stimolazione respiratoria, ipotensione transitoria, convulsioni, contrazione uterina, proprietà antiaritmiche, effetti inotropo-positivi, effetto adrenocorticotropo e attività analgesica⁽¹⁴⁾. A causa del loro azoto quaternario, della struttura planare e policiclica, la sanguinarina e la berberina possono reagire con i gruppi nucleofili ed anionici degli aminoacidi di diverse biomolecole, recettori ed enzimi. Ad esempio questi alcaloidi si legano ai microtubuli, inibiscono diversi enzimi tra cui la sodio-potassio-ATPasi, favoriscono la fosforilazione ossidativa e sono in grado di intercalarsi nelle regioni del DNA ricche in guanina-citosina⁽¹⁴⁾.

La berberina, somministrata per via orale nel topo alla dose di 100 mg/kg, produce effetti assimilabili a quelli ansiolitici prodotti nell'uomo da 1 mg/kg di diazepam e 2 mg/kg di buspirone. Il meccanismo ansiolitico della berberina potrebbe essere correlato con l'aumento dei tassi di turnover delle monoamine nel tronco cerebrale e alla ridotta attività del sistema serotoninergico. Inoltre si è osservato che la berberina diminuisce l'attività del sistema serotoninergico, attraverso l'attivazione degli autorecettori somatodendritici 5-HT_{1A} e l'inibizione degli autorecettori somatodendritici postsinaptici 5-HT_{1A} e 5-HT₂⁽¹⁵⁾.

La protopina, la criptopina e l'alocriptopina hanno mostrato, nel ratto, la capacità di aumentare l'affinità di legame dell'acido gamma aminobutirrico ai propri recettori centrali, svolgendo un'azione sedativa ed ansiolitica benzodiazepino-simile⁽¹⁶⁾. La criptopina risulta esercitare in vitro (ad una diluizione 1:1000000) azione stimolante sull'utero dei porcellini d'India. Riduce il ritmo respiratorio tramite un'azione centrale e agisce direttamente sul miocardio rallentandone tutte le funzioni⁽¹⁷⁾. Azione analoga presenta l'alocriptopina che, oltre all'azione antifibrillatoria viene segnalata per attività antitumorale ed anestetica locale⁽¹⁷⁾.

La cheleritina ha una vasta gamma d'attività biologiche, tra cui antiaggregante piastrinico, anti-infiammatorio, antibatterico e effetti antitumorali⁽¹⁸⁾.

È stata testata la sensibilità di due batteri farmacoresistenti Gram-positivi (*Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*) e due batteri farmacoresistenti Gram-negativi (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) agli estratti (estratto acquoso a freddo, estratto acquoso a caldo ed estratto metanolico) di foglie e semi di *Argemone mexicana*. Anche se tutti gli estratti sono stati trovati efficaci, l'estratto metanolico, sia dei semi che delle foglie, ha mostrato una attività maggiore contro i microrganismi rispetto agli estratti acquosi⁽¹⁰⁾.

Altri studi indicano che la protopina e l'alocriptopina sono stati in grado di ridurre l'astinenza da oppiacei in esperimenti *in vitro*⁽¹⁹⁾. Questi composti sono in grado di esercitare i loro effetti sia a livello dei recettori oppioidi μ che κ ⁽²⁰⁾.

Tossicità

I semi dell'*Argemone mexicana* ricordano per aspetto e dimensioni quelli della senape nera (*Brassica nigra*). L'olio di semi di senape è molto usato nella cucina popolare indiana ed un'accidentale ingestione di questo olio adulterato con olio di semi di *Argemone mexicana* causa idropisia epidemica caratterizzata dal patologico accumulo di liquidi nei tessuti e nelle cavità del corpo. Focolai della malattia sono stati segnalati nelle Mauritius, nelle isole Fiji, nel Madagascar e nel Sud Africa^(21,22). Studi sull'idropisia epidemica indicano che un'adulterazione di olio di argemone in olio di senape superiore all'1% è sufficiente per produrre sintomi clinici⁽²²⁾.

La tossicità dell'*Argemone mexicana* è dovuta principalmente alla sanguinarina, che sembra essere 2,5 volte più tossica rispetto all'altro alcaloide tossico, la diidrosanguinarina, benchè entrambi siano interconvertibili tramite una semplice reazione di ossido-riduzione⁽²¹⁾. I valori di tossicità acuta in modello animale per la sanguinarina, la berberina, la protopina e la cheleritrina sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2. Valori di tossicità acuta in modello animale per gli alcaloidi dell'*Argemone mexicana*^(24,25)

Modalità di somministrazione	Specie	DL50/CL50/DLo/DL
<i>sanguinarina</i>		
s.c.	gatto	DL50 = 120 mg/kg
	cane	DL50 = 70 mg/kg
	rana	DL50 = 70 mg/kg
	coniglio	DL50 = 125 mg/kg
s.c.	topo	DL50 = 80 mg/kg
i.p.		DL50 = 18 mg/kg
i.v.		DL50 = 19400 µg/kg
inalazione	ratto	CL50 = 2200 g/m ³
i.p.		DL50 = 18 mg/kg
i.v.		DL50 = 28700 µg/kg
orale		DL50 = 1660 mg/kg
<i>berberina</i>		
s.c.	topo	DL50 = 18 mg/kg
orale		DL50 = 329 mg/kg
s.c.	coniglio	DLo = 100 mg/kg
i.p.	ratto	DL = >500 mg/kg
<i>protopina</i>		
i.p.	cavia	DL50 = 116 mg/kg
orale		DL50 = 237 mg/kg
i.p.	topo	DL50 = 482 mg/kg
i.v.		DL50 = 31 mg/kg
i.p.	ratto	DLo = 100 mg/kg
<i>cheleritrina</i>		
i.v.	topo	DL50 = 18,5 mg/kg

s.c.= sottocutaneo; i.p. = intraperitoneale; i.v.=endovenosa; DL50 = dose letale per il 50% degli animali testati; CL50 = concentrazione letale per il 50% degli animali testati dopo periodi di tempo specifici; DLo = dose letale minima; DL = dose letale.

Non sono presenti in letteratura dati di tossicità acuta relativi alla diidrosanguinarina, all'alocriptopina ed alla coptisina. L'estratto etanolic delle foglie di *Argemone mexicana* possiede un valore di DL50 nel topo, dopo somministrazione intraperitoneale, di 400 mg/kg di peso corporeo⁽²⁶⁾.

Effetti avversi

Studi sulla tossicità dei semi di *Argemone mexicana* nei ratti hanno messo in luce una riduzione significativa del peso corporeo, aumento significativo della glicemia, azotemia e della transaminasi glutammico-ossalacetica (SGOT) e lesioni indicative di epatonefropatia⁽²⁷⁾. È stato dimostrato che gli enzimi epatici microsomiali così come le membrane mitocondriali sono vulnerabili all'attacco perossidativo dell'olio di semi di *Argemone mexicana* che può essere la causa dei sintomi di epatotossicità osservati in vittime dell'intossicazione con *Argemone mexicana*⁽²⁸⁾. La diarrea può essere attribuita alla gastroenterite o all'effetto colinergico che hanno i componenti della pianta⁽²⁹⁾. Il coinvolgimento del sistema nervoso

nelle intossicazione, soprattutto nella idropisia epidemica, è controverso sebbene parestesia e spasmi muscolari siano stati riportati in letteratura⁽³⁰⁾.

Interazioni farmacologiche

Non sono riportate possibili interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

Data la presenza di alcaloidi tossici si sconsiglia la somministrazione a donne in gravidanza o in allattamento⁽³¹⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi dell'*Argemone mexicana* nei liquidi biologici. Sono invece presenti metodi analitici per la determinazione di tali principi attivi in oli di semi di *Argemone*^(22,32). Di questi metodi analitici, il primo consiste in una separazione cromatografica su strato sottile ad alta prestazione (HPTLC) con rivelatore ad assorbimento di luce ultravioletta e successiva analisi in spettrometria di massa dei diversi principi attivi isolati dalla lastra cromatografia⁽²²⁾. Il secondo metodo utilizza invece un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrofotometro con fotomoltiplicatore a serie di diodi⁽³²⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Determinazione quantitativa di sanguinarina e diidrosanguinarina in oli di semi di *Argemone mexicana*

(tratta da: GHOSH P, REDDY MMK, SASHIDHAR RB. Quantitative evaluation of sanguinarine as an index of argemone oil adulteration in edible mustard oil by high performance thin layer chromatography. Food Chem. 2005; 91: 757-764)⁽²²⁾.

L'analisi viene eseguita su oli di semi di *Argemone mexicana* e di semi di senape mediante cromatografia su strato sottile ad alta prestazione (high performance thin layer chromatography HPTLC) e rivelatore CAMAG (Analytical technology S.r.l.; brughiero, MI, Italia) ad assorbimento di luce ultravioletta. Gli estratti isolati dalle lastre cromatografiche vengono successivamente analizzati mediante uno spettrometro di massa.

Estrazione del campione

Circa 50 g di semi di sono polverizzati meccanicamente e l'olio estratto con n-esano in soxhlet per sei ore. L'olio così estratto viene fatto passare attraverso solfato di sodio anidro per rimuovere ogni traccia di umidità. 20 µl di olio di argemone viene diluito in un millilitro di cloroformio e 5 µl sono depositati sulla lastra per HPTLC. 50 µl di ciascun campione di olio di semi di senape sono dissolti in un millilitro di cloroformio e 5 µl sono depositati sulla lastra per HPTLC.

Condizioni strumentali

Lastra cromatografica: alluminio rivestito con gel di silice 60 (20 cm x 10 cm)

Fase mobile: esano:acetone:alcol metilico (80:15:5, v/v/v)

Rivelatore 1: lampada a mercurio (366 nm)

Rivelatore 2: spettrometro di massa con interfaccia a ionizzazione chimica in modalità positiva, infusione diretta.

Fattore di ritenzione (RF) delle sostanze ricercate

Sanguinarina: 0,36

Diidrosanguinarina: 0,82

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Sanguinarina: m/z 332, 291, 241, 169

Diidrosanguinarina: m/z 291, 275, 241, 169

Standard

Lo standard di sanguinarina utilizzato nelle analisi si può acquistare presso la ditta Sigma-Aldrich (Milano, Italia).

Curva di calibrazione

La soluzione standard di sanguinarina (1 mg/ml) viene preparata in alcol metilico e conservata a -20°C. Le soluzioni di calibrazione (range di concentrazioni: 1 - 60 µg/ml) sono preparate giornalmente diluendo la soluzioni standard con alcol metilico. Per valutare la percentuale di adulterazione dei campioni, diverse concentrazioni (range 1% - 30%, v/v) di olio puro di argemone sono state aggiunte all'olio di semi di senape. 100 µl di ogni olio adulterato sono diluiti ad un millilitro con cloroformio.

Risultati

La concentrazione di sanguinarina determinata nei campioni in esame è riportata in Tabella 1. Dei quindici campioni analizzati solo quattro non contenevano sanguinarina. La percentuale di olio di argemone contenuta nei campioni analizzati varia da 1,2% a 8,8%.

Tabella 3. Concentrazione di sanguinarina e percentuale d'olio di argemone determinate nei campioni di olio di semi di senape

Campione	Sanguinarina (µg/ml ± DS)	% adulterazione
1	nd	-
2	48,3 ± 2,0	1,3
3	45,5 ± 4,0	1,3
4	58,0 ± 2,0	1,6
5	nd	-
6	70,0 ± 2,0	1,9
7	60,0 ± 2,0	1,6
8	45,0 ± 2,0	1,3
9	46,0 ± 2,0	1,3
10	44,0 ± 3,0	1,2
11	nd	-
12	345,0 ± 11,0	8,7
13	300,0 ± 10,0	7,6
14	103,0 ± 17,0	2,7
15	nd	-

nd = non determinato; DS = deviazione standard

Bibliografia

- SCHLOTTERBERCK JO. Does "Argemone mexicana" contain morphine? J Am Chem Soc. 1902; 24: 238-242.
- SANTOS AC, ADKIN PJ. The alkaloids of Argemone mexicana. Am Chem Soc. 1932; 54: 2923.
- SHUKLA AK, DIXIT AK, SINGH RP. Detection of Argemone Oil in Mustard Oil. J Oleo Sci. 2005; 54: 81-83.
- KAPOOR LD. Handbook of ayurvedic medicinal plants. 2001; p. 47
- DAS M, KHANNA SK. Clinicoepidemiological, toxicological and safety evaluation studies on Argemone oil. Clin Rev toxicol. 1997; 27: 273-297.

6. THE MERCK INDEX An Enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10th Ed. Merck & Co., Inc. 1983.
7. VOLOSHCHUK TP, PATSKOVSKY YV, ZAYIKA LA. Study of Ukrain composition using HPLC and UV-spectroscopy methods. Ukr Bioorg Acta. 2006; 2: 27-32.
8. KRANE BD, FAGBULE MO, SHAMMA M. The benzophenanthridine alkaloids. J Nat Prod. 1984; 47: 1-43.
9. <http://www.entheology.org/edoto/anmviewer.asp?a=155>
10. BHATTACHARJEE I, CHATTERJEE SK, CHATTERJEE S, CHANDRA G. Antibacterial potentiality of Argemone mexicana solvent extracts against some pathogenic bacteria. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006; 101: 645-648.
11. WILLCOX ML, GRAZ B, FALQUET J, SIDIBÉ O, FORSTER M, DIALLO D. Argemone mexicana decoction for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007; 101: 1190-1198.
12. L'elenco delle piante ammesse negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
13. BOSE BC, VIJAYVARGIYA R, SAIPI AQ, SHARMA SK. Chemical and pharmacological studies on Argemone mexicana. J Pharm Sci. 1963; 52: 1172-1175.
14. SCHMELLER T, LATZ-BRÜNING B, WINK M. biochemical activities of berberine, palmatine and sanguinarine mediating chemical defence against microorganisms and herbivores. Phytochem. 1997; 44: 257-266.
15. PENG WH, WU CR, CHEN CS, CHEN CF, LEU ZC, HSIEH MT. Anxiolytic effect of berberine on exploratory activity of the mouse in two experimental anxiety models: interaction with drugs acting at 5-HT receptors. Life Sci. 2004; 75: 2451-2462.
16. KARDOS J, BLASKÓ G, SIMONYI M. Enhancement of gamma-aminobutyric acid receptor binding by protopine-type alkaloids. Arzneimittelforschung. 1986; 36: 939-940.
17. ENRICA CAMPANINI. Dizionario di fitoterapia e piante medicinali. Ed. tecniche nuove 2004, p. 199.
18. CHMURA SJ, DOLAN EM, CHA A, MAUCERI KUFE DW, WEICHELBAUM RR. In vitro and in vivo activity of protein kinase C inhibitor chelerythrine chloride induces tumor cell toxicity and growth delay in vivo. Clin Cancer Res. 2000; 6: 737-742.
19. CAPASSO A, PIACENTE S, PIZZA C, TOMMASI N, JATIVA C, SORRENTINO L. Isoquinoline alkaloids from Argemone mexicana reduce morphine withdrawal in guinea pig isolated ileum. Planta Med. 1997; 63: 326-328.
20. CAPASSO A, PIACENTE S, DE TOMMASI N, RASTRELLI L, PIZZA C. The effect of isoquinoline alkaloids on opiate withdrawal. Curr Med Chem. 2006; 13: 807-812.
21. VERMAA SK, DEVB G, TYAGIA AK, GOOMBERC S, JAIN GV. Case report: Argemone mexicana poisoning: autopsy findings of two cases. Forensic Sci Int. 2001; 115: 135-141.
22. GHOSH P, REDDY MMK, SASHIDHAR RB. Quantitative evaluation of sanguinarine as an index of argemone oil adulteration in edible mustard oil by high performance thin layer chromatography. Food Chem. 2005; 91: 757-764.
23. SHARMA BD, MALHOTRA S, BHATIA V, RATHEE M. Epidemic dropsy in India. Postgrad Med J. 1999; 75: 657-661.
24. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
25. WALTEROVA D, ULRICHOVA J, VALKA I, VICAR, J, VAVRECKOVA C, TABORSKA E, HARKRADER RJ, MEYER DL, CERNA H, SIMANEK V. Benzo[c]phenatridine alkaloids of sanguinarine and chelerythrine: biological activities and dental care applications. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med. 1995; 139; 7-16.
26. IBRAHIM HA, IBRAHIM H. Phytochemical screening and toxicity evaluation on the leaves of Argemone mexicana Linn (papaveraceae). Int Jor P App Scs. 2009; 3: 39-43.
27. RANIVAR P, CHATTERJEE VC. The toxicity of mexicana poppy (Argemone mexicana L.) seeds to rats. Vet Hum Toxicol. 1989; 31: 555-558.
28. KAUSAL KU, MUKUL D, ARVIND K, GIRIRAJ BS, SUBHASH KK. Biochemical toxicology of argemone oil. IV short-term and feeding response in rats. Toxicol. 1989; 58: 285-298.
29. EL GAMAL AA. Phytochemistry, pharmacology and toxicology of Argemone mexicana L. PhD. Thesis, faculty of Pharmacy, university of Khar-toum. 1995.
30. PRABHAKAR S, KHURANA D, GILL KD, CHOUDHARY S, LAL V, DAS CP. Neurologic complications of dropsy: from possibility to reality. Neurol India. 2000; 48: 144-148.
31. WAIZEL HAIAT S, WAIZEL BUCAY J. Algunas plantas utilizadas en México para el tratamiento del asma. An Orl Mex. 2009; 54: 145-171.
32. HUSAIN S, NARSIMHA R, RAO RN. Separation, identification and determination of sanguinarine in argemone and other adulterated edible oils by reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr A. 1999; 863: 123-126.

Argyreia nervosa

(hawaiian baby woodrose)



Nome: *Argyreia nervosa*, *Argyreia speciosa*

Famiglia: *Convolvulaceae*

Genere: *Argyreia* Lour

Specie: *Argyreia nervosa* (Burm. F. Bojer)

Sinonimi: hawaiian baby woodrose (HBWR), elephant creeper, woolly morning glory, silver morning glory

Provenienza: montagne Messico meridionale, Guatemala, Indie occidentali, America Subtropicale, Madagascar, Europa

Principi attivi: ergina (o lisergamide o amide dell'acido lisergico), ergometrina, α -idroissietilamide dell'acido lisergico, elimoclavina, cianoclavina

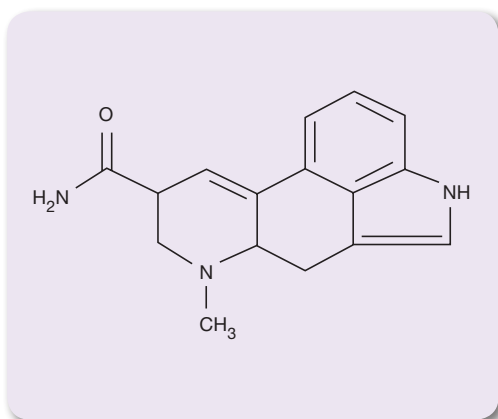
L'ergina (o lisergamide o amide dell'acido lisergico LSA) e l'isoergina (epimero dell'ergina che presenta un'attività molto inferiore) sono gli alcaloidi principali psicoattivi (allucinogeni) contenuti nei semi della pianta. Altri alcaloidi presenti sono: l'ergometrina, l' α -idroissietilamide dell'acido lisergico, l'elimoclavina, la cianoclavina (Tabella 1). L'ergina e l'isoergina sono anche presenti nei semi di *Ipomoea violacea* e *Rivea corymbosa*. I semi di *Argyreia nervosa* contengono dallo 0,5 allo 0,9% di alcaloidi ergolinici, di cui lo 0,14% in peso secco del seme è rappresentato dall'ergina (o LSA) e lo 0,19% dall'isoergina^(1,2). Hylin & Watson, in un lavoro pubblicato nel 1965 su Science, hanno rilevato che l'ergina e l'isoergina sono contenuti nei semi di *Argyreia nervosa* in quantità pari a 780 $\mu\text{g/g}$ e 555 $\mu\text{g/g}$ di peso fresco⁽³⁾. Un seme di *Argyreia nervosa* contiene circa 0,25 mg di LSA.

Tali principi attivi sono presenti nei semi della pianta, però l'uso storico e tradizionale si riferisce alla pianta in toto. Non esistono studi che riportino la ricerca dei principi attivi in altre parti della pianta.

Tabella 1. I principali alcaloidi contenuti nei semi di *Argyreia nervosa*⁽¹⁾

Alcaloidi	Valori espressi come % degli alcaloidi totali	Valori espressi come % del peso dei semi secchi
Agroclavina	1,09	0,006
Cianoclavina-I	2,65	0,016
Elimoclavina	3,62	0,022
Ergina	22,68	0,136
Isoergina	31,36	0,188
Ergometrina	8,20	0,049
α -Idrissietilamide dell'acido lisergico	5,79	0,035
α -Idrossietilamide dell'acido isolisergico	3,98	0,024
Alcaloidi minori non identificati	18,82	0,113
Totale	100,00	0,600

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: ergina (o lisergamide o amide dell'acido lisergico LSA).

Formula Molecolare: $C_{16}H_{17}N_3O$ (peso molecolare = 267,3).

Nome sistematico: 9,10-dideidro-6-metilergolina-8- β -carbossiamide.

Numero di registro CAS: 478-94-4.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Nome: isoergina.

Formula Molecolare: $C_{16}H_{17}N_3O$ (peso molecolare = 267,3). È l'epimero dell'ergina, quindi possiede la stessa struttura molecolare, ma la distribuzione spaziale dei sostituenti dell'atomo di carbonio 1 è speculare rispetto all'ergina stessa.

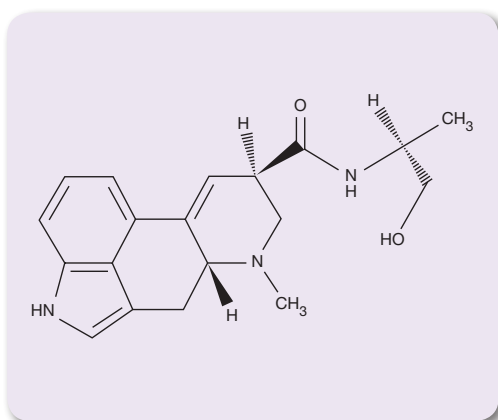
Nome sistematico: 9,10-dideidro-6-metilergolina-8- α -carbossiamide.

Numero di registro CAS: 2889-26-1.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: ergometrina.

Formula Molecolare: $C_{19}H_{23}N_3O_2$ (peso molecolare = 325,5).

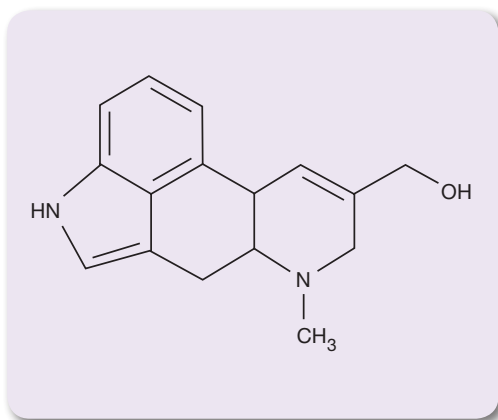
Nome sistematico: 9,10-dideidro-N-(2-idrossi-1-metiletil)-6-metil-8 β -(S)-9-ergolina-8-carbossiamide.

Numero di registro CAS: 60-79-7.

Punto di fusione: 162°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: acqua.



Nome: elimoclavina.

Formula Molecolare: $C_{16}H_{18}N_2O$ (peso molecolare = 254,3).

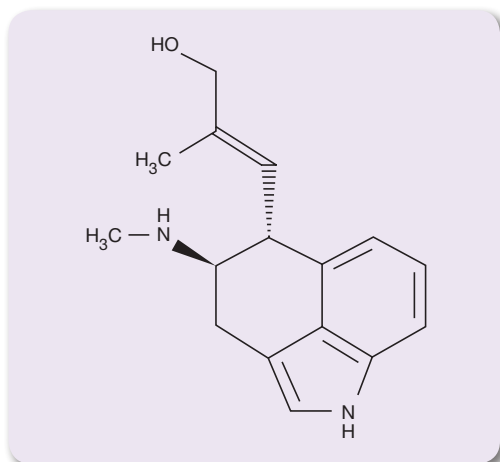
Nome sistematico: 8,9-dideidro-6-metilergolina-8-metanolo.

Numero di registro CAS: 548-43-6.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: cianoclavina.

Formula Molecolare: C₁₆H₂₀N₂O (peso molecolare = 256,3).

Nome sistematico: propen-1-olo, 2-metil-3-(1,3,4,5-tetraidro-4-(metilamino)benz(cd)indolo-5-il-(4R-(4 α ,5 β (E).

Numero di registro CAS: 2390-99-0.

Punto di fusione: 221°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Non sono presenti in letteratura dati relativi alla formula molecolare, al nome sistematico, al numero di registro CAS, al punto di fusione, all'UVmax e alla solubilità dell' α -idroissietilamide dell'acido lisergico.

Uso storico

Storicamente, la pianta veniva prescritta nella medicina indigena per la cura della gonorrea, della stranguria e dell'ulcera cronica. Le sue radici sono ancora oggi utilizzate dagli Indù come tonico, afrodisiaco, diuretico, antireumatico e nel trattamento delle malattie del sistema nervoso. Le foglie sono state utilizzate come stimolante locale, rubefacente e vescicante. Dall'olio estratto dai semi viene estratta una sostanza insaponificabile che ha mostrato *in vitro* attività antibatterica ed antifungina.

Uso attuale

I semi di *Argyreia nervosa* (Hawaiian baby woodrose, HBWR), così come quelli di *Ipomoea violacea* e *Rivea corymbosa*, vengono oggi ricercati per la loro capacità di indurre effetti psicoattivi del tutto sovrapponibili a quelli della dietilammide dell'acido lisergico (LSD), sebbene di minore intensità. Gli alcaloidi sintetizzati delle piante del genere *Argyreia* sono basi azotate fisiologicamente attive. Pochi dati scientifici sono consultabili al fine di stabilire il quantitativo di semi necessario a procurare allucinazioni, ma sembra che circa quattro semi di HBWR siano sufficienti per il manifestarsi degli effetti allucinogeni, mentre un buon "viaggio" si ottiene con 5-10 semi. Lo stesso effetto si ottiene ingerendo 150-200 semi di *Ipomoea violacea*, il cui contenuto in LSA per seme è pari a 0,02% (peso secco)⁽⁴⁾. Commercialmente, i semi di *Argyreia nervosa* sono venduti come "semi da collezione", sebbene il numero di semi di una confezione corrisponda a cinque, cioè al quantitativo necessario per un "viaggio" con effetti allucinogeni.

Legislazione

In Italia, l'amide dell'acido lisergico (ergina) è inserita in Tabella I della lista delle sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Con il Decreto Ministeriale n. 27 del 25 settembre 2007, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 237 dell'11 ottobre 2007, anche i semi di *Argyreia nervosa* sono stati inseriti in Tabella I. Dall'aprile 2009 l'*Argyreia nervosa* è illegale in Russia.

L'ergina è sottoposta a controllo negli Stati Uniti (Schedule III drug in the Controlled Substances Act) come depressore, e nella lista del U.S. Code of Federal Regulations in quanto possibile precursore dell'LSD, mentre sia la pianta che i semi sono comunemente venduti.

Proprietà farmaco-tossicologiche

L'attività allucinogena dell'ergina (LSA) si esplica a partire dall'assunzione di 2-5 mg⁽⁵⁾. Sono rari gli studi di farmacodinamica pubblicati sull'ergina. Analogamente agli alcaloidi dell'ergot (es. ergometrina) sembra legarsi ai recettori

dopaminergici D2, la cui stimolazione causa inibizione dell'adenilato ciclasi e riduzione della formazione di adenosin monofosfato ciclico (AMPC)⁽⁶⁾. La scoperta degli alcaloidi dell'ergot nei semi di *Rivea corimbosa*, *Ipomoea violacea* e *Argyreia nervosa* nei primi anni '60 è stata piuttosto inaspettata e di particolare interesse da un punto di vista fitochimico, giacché gli alcaloidi dell'acido lisergico, che sino ad allora erano stati isolati solo nei funghi del genere *Claviceps*, *Penicillium* o *Rhizopus*, per la prima volta venivano isolati nelle piante superiori (Fanerogame), nella famiglia delle Convolvulaceae^(3,7-8). L'LSA ha effetti di tipo psicotomimetico (alterazioni del pensiero, delle percezioni - allucinazioni - e dello stato di coscienza) simili a quelli provocati dall'LSD, sebbene questa sia da 50 a 100 volte più potente dell'LSA. Gli effetti dell'LSA, della durata di circa 4-8 ore, sono caratterizzati da una generale sensazione di tranquillità, che può essere accompagnata da disforia ed effetti visivi psichedelici (visioni di colori accesi). Gli effetti dell'*Argyreia nervosa*, sebbene di minore entità, sono simili a quelli dell'LSD ed a quelli prodotti dai semi di *Ipomoea violacea* (tlitlitzin) e *Rivea corimbosa* (ololihqui).

Studi sull'ergina condotti sui bovini (vitello) dimostrano che l'andamento farmacocinetico medio della molecola nel siero, dopo singola somministrazione per via endovenosa di 14 µg/kg, presenta tre fasi distinte. La prima fase (0-10 min.), caratterizzata da un equilibrio nel volume di distribuzione, è seguita da una seconda fase (che inizia immediatamente dopo l'iniezione e perdura per circa un'ora) di equilibrio delle concentrazioni della molecola tra sangue e tessuti. Nella terza fase ha inizio la fase di metabolizzazione⁽⁹⁾.

L'elimoclavina e la cianoclavina, seppur presenti in minima percentuale nei semi, sembrano contribuire all'attività allucinogena della pianta. Il ruolo dell'ergometrina (presente in tracce nei semi della *Argyreia nervosa*) non è stato sufficientemente studiato.

Dati relativi alla tossicità acuta dell'ergina

Nell'uomo - TDLo (minima dose che causa sintomi di avvelenamento) dopo somministrazione orale: 14 µg/kg⁽¹⁾

Nel ratto e nel coniglio - DL0 dopo somministrazione endovenosa: 2500 µg/kg

Non sono noti dati di tossicità acuta relativa agli altri principi attivi della pianta

Effetti avversi

Sintomi dissociativi e reazioni schizofreniche sono i maggiori effetti avversi psicotici che si possono manifestare in seguito all'ingestione dei semi⁽¹⁰⁾.

In letteratura viene riportato il caso di una psicosi tossica indotta dall'assunzione di semi di *Argyreia nervosa* caratterizzata da allucinazioni, disturbi dell'orientamento, ansia ed agitazione psicomotoria⁽¹¹⁾. In un altro caso, un ragazzo di 18 anni è stato ricoverato a causa di un comportamento psicotico insorto a seguito dell'assunzione di semi della pianta⁽¹²⁾. In un altro caso ancora, un ragazzo di 18 anni è stato ricoverato dopo l'ingestione di 12 semi di *Argyreia nervosa*, lamentando vomito, nausea, vertigini, allucinazioni uditive, visione offuscata e diaforesi⁽¹³⁾. Un mese dopo, il paziente accusava flashbacks di allucinazioni uditive ogni volta che fumava sigarette.

I casi clinici sopra citati indicano che è necessario porre una attenzione particolare nella diagnosi differenziale tra gli episodi di psicosi acuta adolescenziale e quelli che nei giovani possono essere provocati dalla ingestione di questa o di altre droghe allucinogene.

Interazioni farmacologiche

Non sono note interazioni farmacologiche. Tuttavia è stato dimostrato che il metabolismo dell'LSD, analogo dell'LSA presente nella pianta, è inibito da farmaci utilizzati per combattere l'HIV⁽¹⁴⁾. Ciò suggerisce la possibilità che in pazienti in terapia con farmaci antiretrovirali che assumono LSD o *Argyreia nervosa* si manifesti un incremento della tossicità indotta da tali allucinogeni.

Effetti in gravidanza

L'ingestione dei semi di *Argyreia nervosa* durante la gravidanza è rischiosa in quanto l'ergina, correlata dal punto di vista strutturale all'LSD, potente induttore delle contrazioni uterine^(15,16), potrebbe causare aborto spontaneo.

Determinazioni Analitiche

Sono descritte in letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi dell'*Argyreia nervosa* sia in urina ^(17,18) che nel e sangue ⁽¹⁸⁾ che nei semi della pianta ⁽¹⁹⁾. La metodologia impiegata per l'analisi dei semi della pianta è datata, e prevede l'utilizzo della cromatografia su strato sottile (TLC) associata ad un rivelatore spettrofotometrico ad assorbimento di luce ultravioletta. La metodologia impiegata per la determinazione in sangue ed urina dell'amide dell'acido lisergico in due casi di intossicazione per ingestione di semi di *Argyreia nervosa* prevede l'utilizzo di un cromatografo liquido ad ultra prestazione (UPLC) accoppiato ad un rivelatore di massa a tempo di volo (ToF) ⁽¹⁷⁾. Infine, la metodologia per l'analisi delle sole urine utilizza un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrometro di massa tandem ⁽¹⁸⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione dell'amide dell'acido lisergico (LSA) nelle urine

(tratto da: BJÖRNSTAD K, BECK O, HELANDER A. A multi-component LC-MS/MS method for detection of ten plant-derived psychoactive substances in urine. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2009; 877: 1162-1168) ⁽¹⁷⁾.

L'analisi viene eseguita su campioni di urina mediante un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrometro di massa tandem (LC-MS/MS).

Estrazione del campione

50 µl di urine vengono diluiti aggiungendo 150 µl di acqua distillata contenente lo standard interno (psilocina-D4, 200 µg/l). 10 µl della soluzione così ottenuta vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Hypersil GOLD (100 x 2,1 mm x 5 µm)

Fase mobile A: acido formico 10 mM e acetonitrile (99:1 v/v)

Fase mobile B: acido formico 10 mM e acetonitrile (40:60 v/v)

Modalità di separazione: gradiente lineare (fase mobile B: tra 0.00-10.00 minuti, dall'0% al 100%; tra 10.01-14.00 minuti 0%)

Flusso: 0,2 ml/min

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva

Temperatura della sorgente: 350°C

Pressione del gas di nebulizzazione: 20 psi

Voltaggio del capillare: 5000 V

Energia di collisione: 30 eV

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Ergina (LSA): 5,86 minuti

Psilocina-D4 (standard interno): 5,39

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Ergina (LSA): m/z 268 → 223, 208

Psilocina-D4 (standard interno): m/z 209 → 164

Standard

Lo standard di LSA utilizzato nelle analisi è stato offerto dal Dr. Flegler (Istituto di Microbiologia, Accademia delle Scienze, Praga). Lo standard interno si può acquistare presso la ditta THC PHARM (Francoforte, Germania).

Curva di calibrazione

La curva di calibrazione in urina è stata preparata coprendo il range di concentrazioni da 10 a 5000 µg/l.

Risultati

I campioni di urine analizzati hanno mostrato concentrazioni di LSA variabili tra i 31 ed i 49 µg/l.

Bibliografia

1. CHAO JM., DER MAERDEROSIAN AH. Ergoline alkaloidal constituents of Hawaiian Baby Wood Rose, *Argyreia nervosa* (Burm.f.) Bojer. *J Pharm Sci.* 1973; 62: 588-591.
2. SRIVASTAVA A, SHUKLA YN, JAIN SP, KUMAR S. Chemistry and pharmacology of the elephant creeper *Argyreia speciosa* - a review. *J Med Arom Plant Sci.* 1998; 20: 774-778.
3. HYLIN JW, WATSON DP. Ergoline alkaloids in tropical wood roses. *Science.* 1965; 148: 499-500.
4. HALPERN JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in United States. *Pharmacol Ther.* 2004; 102: 131-138
5. USDIN E, EFRON DH. Psychotropic drugs and related compounds. 2nd ed. Washington, DC, 1972: 72.
6. LARSON BT, HARMON DL, PIPER EL, GRIFFIS LM, BUSH LP. Alkaloid binding and of D2 dopamine receptors in cell culture. *J Anim Sci.* 1999; 77: 942-947.
7. TABER WA, HEACOCK RA, MAHON ME. Ergot-type alkaloids in vegetative tissue of *Rivea corymbosa* (L.) Hall.f. *Phytochemistry.* 1963; 2: 99-101.
8. TABER WA, HEACOCK RA. Location of ergot alkaloid and fungi in the seed of *Rivea corymbosa* (L.) Hall. f., "ololiuqui". *Can J Microbiol.* 1962; 8: 137-143.
9. MOUBARAK AS, PIPER EL, JHONSON ZB, FLIEGER M. HPLC method for detection of ergotamine, ergosine, and ergine after intravenous injection of a single dose. *J Agric Food Chem.* 1996; 44: 146-148.
10. MILLER MD. Isolation and identification of lysergic acid amide and isolysergic acid amide as the principal ergoline alkaloids in *Argyreia nervosa*, a tropical Wood rose. *J AOAC.* 1970; 53: 123-127.
11. GOPEL C, MARAS A, SCHMIDT MH. [Hawaiian baby rose wood: case report of an argyreia nervosa induced toxic psychosis] *Psychiatr Prax.* 2003; 30: 223-224.
12. GERTSCH JH, WOOD C. Case report: an ingestion of Hawaiian Baby Woodrose seeds associated with acute psychosis. *Hawaii Med J.* 2003; 62: 127-129.
13. AL-ASSMAR SE. The seeds of the Hawaiian baby woodrose are a powerful hallucinogen. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2090.
14. ANTONIOU T, TSENG AL, VAN HEESWIJK RP, WALKER SE, GIGUERE P, PHILLIPS EJ. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of indinavir-lopinavir/recombination therapy in antiretroviral-experienced patients. *Ther Drug Monit.* 2005; 27: 779-781.
15. MCGLOTHLIN WH, SPARKERS RS, ARNOLD DO. Effect of LSD on human pregnancy. *JAMA.* 1970; 212: 1483-1487.
16. JACOBSEN CB, BERLIN CM. Possible reproductive detriment in LSD users. *JAMA.* 1972; 222: 1367-1373.
17. KLINKE HB, MÜLLER IB, STEFFENRUD S, DAHL-SØRENSEN R. Two cases of lysergamide intoxication by ingestion of seeds from Hawaiian Baby Woodrose. *Forensic Sci Int.* 2009 (in press).
18. BJÖRNSTAD K, BECK O, HELANDER A. A multi-component LC-MS/MS method for detection of ten plant-derived psychoactive substances in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009; 877: 1162-8.
19. KIM W, CRAWFORD MS. The Identification of Lysergic Acid Amide in Baby Hawaiian Woodrose By Mass Spectrometry. *J Forensic Sci.* 1970; 15: 588-594.

Artemisia absinthium

(assenzio)



Nome: *Artemisia absinthium*

Famiglia: *Compositae*

Genere: *Artemisia* L.

Specie: *Artemisia absinthium* L.

Sinonimi: artemisia maggiore, artemisia romana, alvina, bon maistro, cinz dragon, erba branca, medeghetto, megu, scienzio

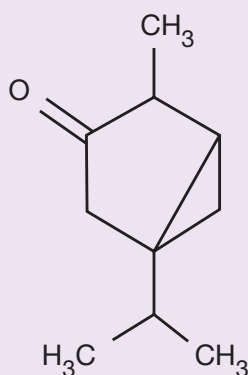
Provenienza: Europa (cresce spontanea particolarmente in Italia)

Principi attivi: α - e β -tujone, absintina, anabsintina, artabsina, anabsina e anabsinina. Il tujone è un principio attivo contenuto anche nella *Salvia officinalis*

I principi attivi sopra menzionati si trovano soprattutto nelle foglie, negli steli e nelle sommità fiorite della pianta. L' α - ed il β -tujone, dei monoterpeni, sono molecole presenti nell'olio essenziale e nelle porzioni aeree dell'*Artemisia absinthium*, della *Salvia sclarea*, del *Tanacetum vulgare* e nelle varie specie di ginepro e cedro. Il rapporto tra l' α - ed il β -tujone varia secondo la fonte vegetale da cui vengono estratti. Nell'*Artemisia absinthium* le concentrazioni di α -tujone variano tra lo 0,53 e l'1,22% e quelle del β -tujone tra il 17,5 ed il 42,3% ⁽¹⁾. Dai dati raccolti intorno al IX secolo risulta che il liquore assenzio, così come veniva preparato a partire dall'*Artemisia absinthium* proprio in quel periodo, contenesse circa 260 ppm di tujone (260 mg/l). Alcuni autori ritengono ancor oggi che l'assenzio, così come veniva preparato nel IX secolo, contenesse un quantitativo elevato di tujone ⁽²⁾. Analisi recenti, tuttavia, non hanno confermato tale ipotesi, rilevando in liquori datati (1930) e preparati secondo le ricette originali, valori di tujone estremamente più bassi (~1,8 mg/l) ⁽³⁾.

La (+)-absintina, è stata isolata nel 1953 quando è stata anche classificata come il principale guaianolide dimerico estratto dall'*Artemisia absinthium* L. La completa struttura molecolare di questo triterpene è stata tuttavia completata solo nel 1980, utilizzando tecniche quali la risonanza magnetica nucleare e la cristallografia ai raggi-X ⁽⁴⁾. L'absintina è responsabile del sapore estremamente amaro della pianta.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: tujone (absintolo).

Formula Molecolare: C₁₀H₁₆O (peso molecolare = 152,2).

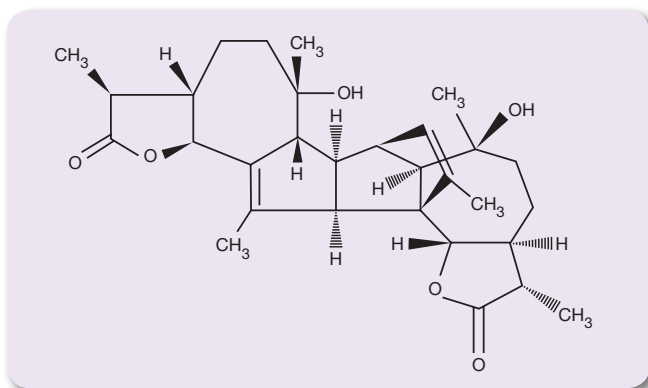
Nome sistematico: 4-metil-1-(1-metiletil)biciclo[3.1.0]-esan-3-one; 3-tujanone.

Numero di registro CAS: 546-80-5.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: in isoottano, 300 nm.

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, solubile in alcol e diversi altri solventi organici ⁽⁵⁾.



Nome: absintina.

Formula Molecolare: $C_{30}H_{40}O_6$ (peso molecolare = 496,6).

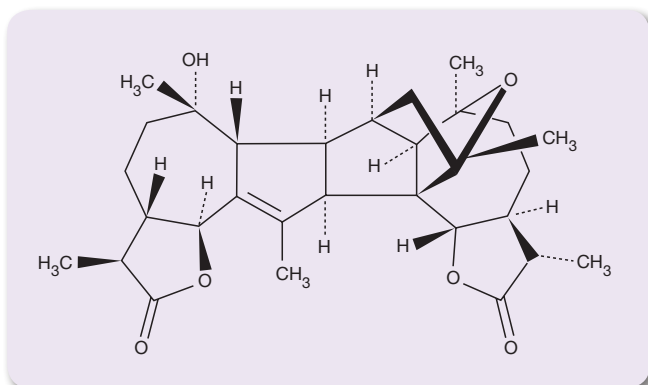
Nome sistematico: (1R,2R,5S,8S,9S,12S,13R,14S,15S,16R,17S,20S,21S,24S)-12,17-diidrossi 3,8,12,17,21,25-esametil-6,23-diossaeptaciclo[13.9.2.0(1,16).0(2,14).0(4,13).0(5,9).0(20,24)] esacosa-3,25-diene-7,22-dione.

Numero di registro CAS: 1362-42-1.

Punto di fusione: 179-180°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: anabsintina.

Formula Molecolare: $C_{30}H_{40}O_6$ (peso molecolare = 496,6).

Nome sistematico: 3,3a,4,5,6,6a,6b,7,7a,8,9,10,10a,13a,13c,14b-esadecaidro-3,6,8,11,14,15-esametil-2H-8,15-epossi, 13b-etanopentaleno (1'',2'':6,7;5'',4'':6',7') dicicloepita (1,2-b:1',2'-b')difuran-2,12(11H)-dione.

Numero di registro CAS: 6903-12-4.

Punto di fusione: 267°C (anidro), 210°C (monoidrato).

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono in presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: artabsina.

Formula Molecolare: $C_{15}H_{20}O_3$ (peso molecolare = 248,3).

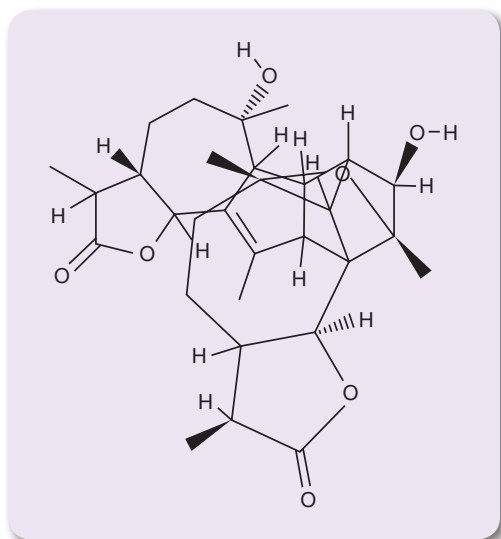
Nome sistematico: (3S,3aS,6S,9bS)-6-idrossi-3,6,9-trimetil-3,3a,4,5,8,9b-esaidroazuleno[4,5-b]furan-2-one.

Numero di registro CAS: 24399-20-0.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono in presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: anabsina.

Formula Molecolare: $C_{30}H_{40}O_7$ (peso molecolare = 512,6).

Nome sistematico: non sono presenti in letteratura dati relativi al nome sistematico.

Numero di registro CAS: 72542-39-3.

Punto di fusione: 276°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: dissolve a caldo in soluzioni diluite di alcali.

Non sono presenti in letteratura dati relativi alla formula molecolare, al nome sistematico, al punto di fusione, all'UVmax e alla solubilità relativi all'anabsinina.

Uso storico

Le proprietà officinali dell'*Artemisia absinthium* erano conosciute ed utilizzate fino dall'antichità: sembra infatti che la pianta venga addirittura citata in un papiro egiziano del 1600 a.C.

Plinio e Plutarco, dal canto loro, nel 150 a.C. riferiscono come l'assenzio venisse utilizzato in qualità di insetticida per i campi.

Le foglie ed i fiori dell'*Artemisia absinthium* sono soprattutto conosciuti in qualità di ingredienti utilizzati per la preparazione di un liquore particolare, conosciuto, appunto, con il nome di assenzio⁽⁶⁾. Storicamente, l'inventore del liquore fu un medico francese, Pierre Ordinaire, che nel 1792, dopo essere fuggito dalla Rivoluzione Francese, si stabilì a Couvet, in Svizzera. Come molti medici di campagna, egli preparava da solo i rimedi contro le più comuni malattie utilizzando erbe officinali. In Svizzera trovò l'assenzio maggiore (*Artemisia absinthium*) e conoscendo l'uso di tale pianta nei tempi antichi, iniziò a sperimentarlo. Il Dr. Ordinaire distillò un forte liquore (circa 60° di volume alcolico) contenente oltre all'assenzio anche anice, issopo, dittamo, acoro, melissa (un tipo di menta) e svariate quantità di altre erbe comuni. Il suo assenzio divenne estremamente famoso come toccasana a Couvet e fu denominato già da allora la *Fée Verte* (La Fata Verde). Si dice che alla sua morte Ordinaire lasciò la sua ricetta segreta alle sorelle Henriod, anch'esse di Couvet, ma alcuni credono che le sorelle producessero il loro assenzio già molto prima di Pierre Ordinaire. Nel XIX secolo molte distillerie comparvero in Francia e in Svizzera producendo marchi diversi di assenzio e tale liquore divenne poi noto per la popolarità che ebbe in Francia tra gli scrittori ed artisti parigini alla fine del XIX secolo e all'inizio del XX⁽⁷⁾.

L'assenzio fu l'ispirazione del modo di vivere *bohémien* ed era la bevanda preferita di artisti famosi come ad esempio Van Gogh e Toulouse Lautrec. Il liquore non veniva, di solito, bevuto "d'un fiato", ma consumato dopo un rituale abbastanza elaborato nel quale uno specifico cucchiaino scanalato contenente un cubetto di zucchero era posto sopra un bicchiere sul quale veniva versata dell'acqua ghiacciata sino a raggiungere un volume pari a cinque volte quello del liquore. Gli accessori utilizzati nei locali dell'epoca erano estremamente stravaganti: i bicchieri ed i cucchiaini dalle foggie bizzarre davano al rito del bere un'atmosfera fascinosa e piena di mistero.

Il successo dell'assenzio in Europa fu clamoroso, ma altrettanto rapido fu poi il suo declino: scomparve da tutti i mercati d'Europa e d'oltre oceano in poco più di un decennio. Le ragioni di ciò furono essenzialmente tre: innanzitutto il forte movimento che si batteva contro l'alcolismo che attraversò tutta l'Europa nei primi anni del '900; poi gli studi scientifici che individuarono il tujone quale neurotossina in grado di provocare convulsioni e morte negli animali di laboratorio; infine la pressione esercitata dai produttori di vino francesi che temevano la crescente popolarità dell'assenzio.

Uso attuale

Il liquore è conosciuto in Europa con nomi diversi: in Francia, sua patria naturale, è conosciuto con il nome di *absinthe*, in Inghilterra con il nome di *wormwood*, in Germania con il nome di *wermuth*, in Italia con il nome di assenzio, appunto. Il *vermut* prodotto in Piemonte deve il suo nome proprio all'assenzio (dal tedesco *Wermuth*) che viene usato nella sua preparazione, e che conferisce al vino un particolare aroma ed uno speciale sapore amaro.

L'*absinthe* ha solitamente un colore verde pallido (di qui il nome "Fata verde") ed un sapore simile a un liquore a base di anice, ma con un aroma più aspro dovuto alle molte erbe usate, ed un retrogusto leggermente amaro. Il contenuto alcolico della bevanda è estremamente elevato (tra il 45 ed il 90%).

La "fatina verde", questo liquore che sa d'alchimia, la cui fama è stata alimentata dalla passione d'interesse generazioni d'artisti, sta di nuovo risvegliando l'interesse di una nuova schiera di consumatori, attirati soprattutto dal mito legato al suo utilizzo. Cosa può attrarre di più, infatti, di una bevanda descritta e rappresentata da artisti famosi e popolari quali Van Gogh, Toulouse Lautrec, Ernest Hemingway, Oscar Wild e Pablo Picasso?

Legislazione

In Italia la monarchia vietò l'assenzio dopo un referendum nel 1931, ma il decreto legislativo del 25 gennaio 1992 n. 107⁽⁸⁾, a dispetto di un articolo di legge mai abrogato, sembra tuttavia consentirne la vendita (in *e-commerce*) per soddisfare la libera circolazione delle merci in ambito dell'Unione Europea. Negli Stati Uniti non è ammesso l'utilizzo del tujone in qualità di sostanza aromatizzante. A livello europeo, l'Allegato II della Direttiva 88/388/EEC⁽⁹⁾ sugli aromatizzanti fissa a 0,5 mg/kg il massimo livello consentito di tujone (α e β) nelle derrate alimentari e nelle bevande cui sono stati aggiunti aromatizzanti o ingredienti alimentari con proprietà aromatizzanti. Fanno eccezione, essendo consentiti in tali casi livelli maggiori di tujone: 1) le bevande alcoliche con non più del 25% in volume di alcol (5 mg/kg); 2) le bevande alcoliche con più del 25% di alcol in volume (10 mg/kg); le derrate alimentari contenenti preparazioni a base di salvia (25 mg/kg), le birre (35 mg/kg). Il tujone non può essere aggiunto come tale al cibo.

Il Ministero della Salute (Circolare n. 2 del 25 novembre 2004, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 302 del 27 dicembre 2004) ha inserito l'olio dell'*Artemisia absinthium* L. in una lista degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari. La capitula, l'herba c. floribus e il folium dell'*Artemisia absinthium* L. invece, sono state inserite nella lista degli estratti vegetali ammessi negli integratori alimentari⁽¹⁰⁾.

La Francia e la Gran Bretagna hanno fissato il quantitativo massimo giornaliero di tujone che può essere assunto da un individuo. In Francia, tale quantitativo è tra i 15,6 e 44,3 $\mu\text{g/kg}$ peso corporeo/die. La Gran Bretagna, invece, ha fissato livelli più bassi, e pari, rispettivamente, a 3,9 e 14,2 $\mu\text{g/kg}$ peso corporeo/die. Questi valori sono stati ricavati in funzione dei limiti massimi proposti dal Consiglio d'Europa nel 2000. Il maggior apporto alimentare di tujone sembra derivare dal consumo di *Salvia officinalis* (o dai prodotti aromatizzati con la salvia) nonché dalle bevande alcoliche.

In Francia il Decreto 88-1.024 del 2 Novembre 1988 ha confermato la Legge 16 Marzo 1915, ristabilendo il divieto di vendita dell'assenzio e di liquori similari ed elencando le sostanze la cui presenza pone il liquore nella medesima categoria di divieto dell'assenzio.

Negli Stati Uniti l'assenzio inteso come bevanda tradizionale è proibito a causa del contenuto in tujone. Il tujone è proibito come additivo alimentare in accordo alla sezione 801° del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (agosto 1972)⁽¹¹⁾.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La tossicità dell'assenzio è stata fino a pochi anni fa attribuita esclusivamente al monoterpene tujone e ai suoi metaboliti, sebbene recentemente siano state attribuite proprietà farmacologiche anche ai lattoni sesquiterpenici quali absintina, anabsintina, artabsina, anabsina e anabsinina presenti nell'olio essenziale estratto dalla pianta.

Sono stati identificati due metaboliti urinari neutri: il 3- α -idrossi- β -tujone e il 3- β -idrossi- β -tujone. Questi metaboliti indicano che la reazione di riduzione è stereospecifica, in virtù della differente configurazione dei due gruppi metilici. Inoltre esperimenti effettuati su microsomi di topo hanno mostrato come il metabolismo dell' α -tujone generi un metabolita principale, il 7-idrossi- α -tujone e cinque metaboliti secondari (4-idrossi- α -tujone, 4-idrossi- β -tujone, 8-idrossi- α -tujone, 10-idrossi- α -tujone ed il 7,8-deidro- α -tujone)⁽¹²⁾.

Le reazioni stereospecifiche e le differenze specie-specifiche nel metabolismo dei diastereoisomeri del tujone sono state osservate nei microsomi epatici di ratto e di topo *in vivo* e di uomo *in vitro*. La 2-idrossilazione è stata osservata solamente nel topo, dove il metabolita coniugato rappresenta il maggior metabolita urinario. La 4-idrossilazione dell' α - e β -tujone rappresenta un'altra via metabolica ed il 4-idrossi-tujone è il principale metabolita urinario nel ratto. La 7-idrossilazione genera nelle urine di topo un metabolita coniugato secondario. La sito-specificità nella glucuronidazione favorisce la coniugazione del (2R)-9-idrossi e 4-idrossi-tujone glucuronide rispetto agli altri idrossitujoni⁽¹⁾.

Nella medicina popolare l'assenzio è stato utilizzato nella cura dei sintomi dispeptici, oltre che come eupeptico (sostanza di intenso sapore amaro che favorisce la digestione) e carminativo (sostanza che favorisce l'eliminazione di gas dallo stomaco e dall'intestino)⁽¹³⁾.

L'assenzio possiede anche proprietà antimicrobiche. In un recente studio è stata osservata la capacità dell'olio essenziale di inibire la crescita di *Candida albicans* e *Saccharomyces cerevisiae*⁽¹⁴⁾.

L'assenzio esercita inoltre un effetto protettivo nei confronti di insulti tossici a carico del fegato, parzialmente associato all'inibizione degli enzimi microsomiali epatici. Uno studio effettuato sui ratti ha evidenziato che l'estratto crudo della pianta, somministrato per via orale alla dose di 500 mg/kg, è in grado di esercitare sui roditori un'azione preventiva e curativa nei confronti del danno epatico indotto da paracetamolo e da tetracloruro di carbonio (CCl₄), due modelli sperimentali di epatotossicità ampiamente utilizzati⁽¹⁵⁾.

Altri effetti biologici determinati dal tujone derivano da studi effettuati su colture di cellule embrionali di fegato di pollo. Da questi studi si evince che il tujone è porfirigenico (causa un accumulo di copro- e protoporfirina) e può essere responsabile di porfiria acuta. L'accumulo di porfirina indotto dal terpene viene ulteriormente incentivato dalla contemporanea somministrazione di desferossamina, un chelante per il ferro che inibisce la biosintesi dell'eme e mima il blocco che si verifica nei casi di porfiria acuta. Da questi studi risulta pertanto che la somministrazione di tujone può essere pericolosa in pazienti con deficit nella biosintesi dell'eme a livello epatico⁽¹⁶⁾.

In uno studio recente, partendo dall'osservazione *in vitro* dell'azione soppressiva sul fattore di necrosi tumorale (TNF- α) esercitata dagli estratti di assenzio, si è voluto indagare sui loro possibili effetti sul decorso della malattia di Crohn. I pazienti selezionati sono stati trattati, oltre che con la loro terapia abituale, con assenzio in polvere per sei settimane. In questi soggetti, rispetto al gruppo di controllo, si è notata una diminuzione del livello sierico di TNF- α , ed un miglioramento del tono dell'umore e, in alcuni individui tra quelli testati, la remissione dei sintomi⁽¹⁷⁾.

Tossicità

In accordo con la normativa europea (88/388/EEC 1988) il livello massimo di tujone nelle bevande alcoliche non può essere maggiore di 5 mg/kg e, in ogni caso, la percentuale di questa sostanza non deve superare il 25% del volume di alcol e i 35 mg/kg negli amari.

Nonostante sia presente in quantità minori rispetto al β -tujone, il principale responsabile degli effetti psicoattivi e tossici dell'assenzio è considerato l' α -tujone.

La neurotossicità dell' α -tujone è stata associata alla sua capacità di bloccare a livello cerebrale i recettori dell'acido γ -aminobutirrico (GABA). In particolare, uno studio condotto da Hold e coll.,⁽¹²⁾ ha dimostrato che il tujone agisce da antagonista dei recettori GABA_A. L' α -tujone è circa 2-3 volte più attivo e quindi più tossico del β -tujone. Per quanto meno potenti dell' α -tujone, i metaboliti 7-idrossi- α -tujone e deidro- α -tujone manifestano anch'essi effetti neurotossici. La riduzione dell'attività gabaergica prodotta dall' α -tujone contenuto nell'assenzio sembra favorire l'insorgenza di scariche elettriche neuronali anomale, responsabili delle manifestazioni cliniche di tipo comiziale^(12,18). È stato ipotizzato che l'attività pro-convulsivante dell' α -tujone possa essere correlata anche ad una riduzione della risposta del recettore 5-HT₃ per la serotonina⁽¹⁹⁾.

Il tujone, inoltre, in virtù della somiglianza strutturale con il delta-9-tetraidrocannabinolo, principio attivo psicotropo della cannabis, possiede una lieve affinità per i recettori dei cannabinoidi senza tuttavia indurre effetti cannabis-mimetici⁽¹⁸⁾.

La comparsa di effetti tossici è concentrazione-dipendente. Estratti di assenzio somministrati per 13 settimane al ratto nell'acqua da bere ad una concentrazione inferiore al 2% (equivalente a 1,27 g/kg/die nei maschi e 2,06 g/kg/die nelle femmine) non producono effetti tossici⁽¹⁹⁾.

L'Unione Europea nel 2002 ha redatto un documento circa la sicurezza nell'utilizzo di bevande alcoliche o alimenti contenenti aromatizzanti a base di tujone. In questo contesto si è stabilito che il consumo di 1 litro di una bevanda alcolica (25% di alcol) contenente 5 mg/l di tujone determina in un adulto di 60 kg di peso l'assunzione di una dose di tujone pari a 4,8 mg (0,08 mg/kg). Questi valori sono 100 volte inferiori a quelli stabiliti negli studi di NOEL (No Observed Effect Level) sul ratto (NOEL per le convulsioni nel ratto maschio: 12 mg/kg)⁽¹⁾.

Dati relativi alla tossicità acuta del tujone

Nel coniglio - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 0,031 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione orale: di 500 mg/kg

Effetti avversi

I sintomi associati ad intossicazione acuta sono rappresentati da convulsioni (scariche neuronali corticali), ipotensione da vasodilatazione generalizzata, diminuzione del ritmo cardiaco e difficoltà respiratorie.

In passato (XIX e del XX secolo) si riteneva che l'abuso cronico di absinthe (il liquore a base di assenzio) fosse responsabile dell'insorgenza di "absintismo", sindrome caratterizzata da una iniziale sensazione di benessere cui facevano seguito la percezione di allucinazioni ed un profondo stato depressivo. All'uso prolungato di assenzio venivano inoltre attribuiti l'insorgenza di convulsioni, la cecità, allucinazioni e deterioramento mentale. Caratteristico è il caso di Vincent Van Gogh che negli ultimi anni della sua vita ha patito allucinazioni che si riteneva fossero conseguenti alla malattia di tipo psicotico da cui era affetto. In realtà sembra che l'artista fosse un forte bevitore di absinthe e che avesse sviluppato la sindrome dell'absintismo⁽²⁰⁾.

Recentemente è stato evidenziato che gli effetti tossici che si manifestano in seguito ad assunzione cronica non sono correlabili al solo contenuto di tujone nel liquore preparato secondo la ricetta tradizionale. Gli "effetti non desiderati" imputati nel tempo al tujone potrebbero in realtà derivare dall'abuso cronico di alcol contenuto nel liquore e dalla miscela di alcune erbe tossiche (*Acorus calamus*, *Tanacetum vulgare*) che venivano utilizzate come adulteranti del liquore, o ancora, dall'uso di adulteranti quali zinco o cloruro di antimonio⁽³⁾.

Il tujone è potenzialmente neurotossico e, somministrato all'animale da esperimento, causa l'insorgenza di convulsioni. Nonostante il basso contenuto di tujone presente nel liquore, sono documentati diversi casi clinici in cui viene riportato il manifestarsi di effetti avversi (attacchi epilettici) in individui che hanno assunto olio essenziale contenente tujone⁽¹⁾.

In letteratura è riportato un caso clinico riferito ad un paziente ospedalizzato a causa di episodi convulsivi associati a rhabdomiolisi, insufficienza renale e scompenso cardiaco congestizio, insorti a seguito dell'assunzione erronea di 10 ml di olio essenziale di assenzio. La sintomatologia è regredita insieme ad una normalizzazione dei parametri di laboratorio dopo 17 giorni di degenza⁽²¹⁾.

Interazioni farmacologiche

Negli animali da laboratorio gli estratti di assenzio sono in grado di esercitare un effetto inibitorio sugli enzimi microsomiali epatici e possono prolungare il sonno indotto dal pentobarbital e incrementare la tossicità della stricnina⁽¹⁴⁾.

Poiché il tujone contenuto nell'assenzio può ridurre l'efficacia clinica del fenobarbital, con un meccanismo non ancora chiarito, l'associazione con tale farmaco deve essere evitata⁽²²⁾.

Effetti in gravidanza

L'American Herbal Products Association ha assegnato l'assenzio alla classe 2b (non usare in gravidanza), 2c (non usare durante l'allattamento) e 2d (non usare per lunghi periodi e non superare la dose consigliata)⁽²³⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi dell'*Artemisia absinthium* nei liquidi biologici. Non sono altresì presenti metodologie per la determinazione di tali principi attivi nelle diverse porzioni

della pianta. Si riportano qui di seguito i dettagli analitici della procedura in gas cromatografia per la determinazione del tujone in bevande contenenti *Artemisia absinthium* messa a punto nei Laboratori dell'Unità "Farmacodipendenze, tossicodipendenze e doping del Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità".

Analisi per la determinazione del tujone in bevande a base di *Artemisia absinthium*

(metodologia messa a punto nei Laboratori dell'Unità "Farmacodipendenze, tossicodipendenze e doping del Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità).

L'analisi per la determinazione del tujone viene eseguita su bevande di *Artemisia absinthium* mediante gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa.

Estrazione del campione

Ad 1 ml di campione si aggiungono 50 µl di idrossido di sodio 1M a pH 9. Dopo aver agitato il campione su un vortex per 1 minuto circa si esegue una estrazione liquido-liquido con 2 ml di etere dietilico. Successivamente si centrifuga il campione a 3000 rpm per 15 minuti e si raccoglie la fase organica. Il procedimento di estrazione con etere dietilico viene ripetuto per due volte. La fase organica raccolta si trasferisce in un tubo di vetro, e viene portata a secco sotto flusso di azoto. L'essiccato così formato si riprende con 200 µl di esano. 2 µl vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: 5MS (0,25 mm x 30 m x 0,25 µm)

Temperatura iniettore: 250°C

Gas: elio alla pressione di 11,60 psi

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 60°C per un minuto, 60°C-240°C a 4°C/min, 240°C per cinque minuti

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia ad impatto elettronico.

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Tujone: 5,8 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Tujone: m/z 110, 68, 55

Standard

Lo standard di tujone utilizzato per le analisi si può acquistare presso la ditta Sigma-Aldrich (Milano-Italia).

Curva di calibrazione

La soluzione standard dell'analita (1 mg/ml) viene preparata in alcol metilico. Le soluzioni standard di lavoro (range di concentrazioni di 1 - 100 µg/ml) sono preparate diluendo le soluzioni madri e conservandole a -20°C fino al momento dell'analisi. Gli standard di calibrazione (con range di concentrazioni tra 50 e 1000 µg/ml per il tujone) vengono preparati quotidianamente aggiungendo le soluzioni metanoliche a concentrazione nota a campioni alcolici di controllo.

I campioni utilizzati per il controllo di qualità vengono preparati aggiungendo le soluzioni metanoliche a campioni di controllo. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

Risultati

L'analisi di diversi campioni liquidi con la metodologia sopra riportata ha evidenziato una quantità di principio attivo variabile a seconda del prodotto da un minimo di 0,014 mg/l ad un massimo di 28,5 ± 1,6 mg/l per un prodotto distillato.

Bibliografia

1. EUROPEAN COMMISSION- Health & Consumer Protection Directorate general- 2003. Opinion of the Scientific Committee on food on Thujone. Document SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/23 ADD2 Final.
2. STRANG J, ARNOLD WN, PETERS T. Absinthe: what's your poison? *BMJ*. 1999; 319: 1590-1592.
3. LACHENMEIER DW, EMMERT J, KUBALLA T, SARTOR G. Thujone – cause of absinthism? *Forensic Sci Int*. 2006; 158: 1-8.
4. ZHANG W, LUO S, FANG F, CHEN Q, HU H, JIA X, ZHAI H. Total synthesis of absinthin. *J. Am. Chem. Soc.* 2005; 127: 18-19.
5. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10th Ed. Merck & Co., Inc. 1983: 1346.
6. <http://www.galenotech.org/assenzio.htm>
7. <http://www.lafeeabsinthe.com/it/faq.php>
8. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA - Decreto Legislativo 25/0171992, N° 107 “Attuazione delle direttive 88/388/CEE e 91/71/CEE relative agli aromi destinati ad essere impiegati nei prodotti alimentari ed ai materiali di base per la loro preparazione” - G.U. n° 39 del 17.2.92.
9. EEC, 1988. Council Directive 88/388/EEC of 21 June 1988 on the approximation of the laws of the Member States relating to flavouring for use in foodstuffs and to source materials for their production. *Official Journal of the European Communities*, 15.07.1988, L184/61-67.
10. L'elenco delle piante e degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
11. http://erowid.org/chemicals/absinthe/absinthe_law.shtml
12. HÖLD KM, SIRISOMA NS, IKEDA T, NARAHASCHI T, CASIDA JE. A-thujone (the active component of absinthe): γ -aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification. *Proc Natl Acad Sci*. 2000; 97: 3826-3831.
13. BLUMENTHAL M, BUSSE WR, GOLDBERG A. (eds). *The Complete German Commission E Monographs*, 1st ed. American Botanical Council, Austin, TX; 1998.
14. JUTEAU F, JERKOVIC I, MASOTTI V, MILOS M, MASTELIC J, BESSIERE JM, VIANO J. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Artemisia absinthium* from Croatia and France. *Planta Med*. 2003; 69: 158-161.
15. GILANI AH, JANBAZ KH. Preventive and curative effects of *Artemisia absinthium* on acetaminophen and CC₁₄-induced hepatotoxicity. *Gen Pharmacol*. 1995; 26: 309-315.
16. BONKOVSKY HL, CABLE EE, CABLE JW, DONOHUE SE, WHITE EC, GREENE YJ, LAMBRECHT RW, SRIVASTAVA KK, ARNOLD WN. Porphyrigenic properties of the terpenes camphor, pinene, and thujone (with a note on historic implications for absinthe and the illness of Vincent van Gogh). *Biochem Pharmacol*. 1992; 43: 2359-2368.
17. KREBS S, OMER TN, OMER B. Wormwood (*Artemisia absinthium*) suppresses tumour necrosis factor alpha and accelerates healing in patients with Crohn's disease -A controlled clinical trial. *Phytomedicine*. 2009 in press, Epub ahead of print
18. RIETJENS I, MARTENA MJ, BOERSMA MG, SPIEGELBERG W, ALINK GM. Molecular mechanisms of toxicity of important food-borne phytotoxins. *Mol Nutr Food Res*. 2005; 49: 131-158.
19. DEIML T, HASENEDER R, ZIEGLGANSBERGER W, RAMMES G, EISENSAMER B, RUPPRECHT R, HAPFELMEIER G. Alpha-thujone reduces 5-HT₃ receptor activity by an effect on the agonist-reduced desensitization. *Neuropharmacology*. 2004; 46: 192-201.
20. MESCHLER JP, HOWLETT AC. Thujone exhibits low affinity for cannabinoid receptors but fails to evoke cannabimimetic responses. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999; 62: 473-480.
21. MUTO T, WATANABE T, OKAMURA M, MOTO M, KASHIDA Y, MITSUMORI K. Thirteen-week repeated dose toxicity study of wormwood (*Artemisia absinthium*) extract in rats. *J Toxicol Sci*. 2003; 28: 471-478.
22. ARNOLD WN. Vincent van Gogh and the thujone connection. *JAMA*. 1988; 260: 3042-3044.
23. WEISBORD SD, SOULE J, KIMMEL PL. Brief Report: Poison on line - acute renal failure caused by oil of wormwood purchased through the internet. *N Engl J Med*. 1997; 337: 825-827.
24. TYAGIA, DELANTY N. Herbal remedies, dietary supplements, and seizures. *Epilepsia*. 2003; 44: 228-235.
25. MCGUFFIN M, HOBBS C, UPTON R. *American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook*, CRC Press, Boca Raton, FL; 1997.

Ayahuasca

(*Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*)

Banisteriopsis caapi



Nome: *Banisteriopsis caapi* (Spr. Ex Briesb)

Famiglia: *Malpighiaceae*

Genere: *Banisteriopsis* L

Specie: *Banisteriopsis caapi* (Spr. Ex Griesb)

Sinonimi: daime, yajé, natema

Provenienza: regioni tropicali dell'America Meridionale

Psychotria viridis



Nome: *Psychotria viridis*

Famiglia: *Rubiaceae*

Genere: *Psychotria*

Specie: *Psychotria viridis*

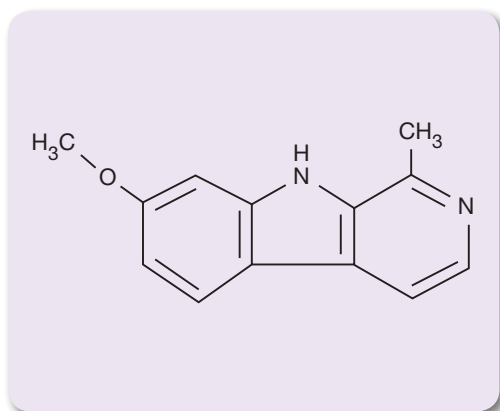
Sinonimi: chacruna

Provenienza: foreste pluviali dell'America Meridionale

Principi attivi: N, N-dimetiltriptamina (*Psychotria viridis*); armina, tetraidroarmina, armalina (*Banisteriopsis caapi*)

Con il termine “Ayahuasca” le popolazioni indigene del bacino del Rio delle Amazzoni sono soliti indicare una bevanda dai poteri magici e curativi, che viene prodotta miscelando diverse piante: classicamente si tratta di un decotto a base di *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*. Le due piante si distinguono per il contenuto di principi attivi; mentre la *Psychotria viridis* contiene dimetiltriptamina (DMT), la *Banisteriopsis caapi* contiene alcaloidi dell'armala (*Peganum harmala* o Ruta siriana): armina, tetraidroarmina, armalina. Gli indigeni sono soliti utilizzare, per la preparazione del decotto, la porzione lignificata e polverizzata delle liane di *Banisteriopsis caapi* assieme alle foglie di *Psychotria viridis*. Dall'analisi fitochimica delle due specie, il contenuto medio di principi attivi è il seguente: 1) *Psychotria viridis*: DMT pari a 7,50 mg/g peso secco della pianta; 2) *Banisteriopsis caapi*: armina, 4,83 mg/g peso secco della pianta; armalina, 0,46 mg/g peso secco della pianta; tetraidroarmina, 1,00 mg/g peso secco della pianta⁽¹⁾. Dall'analisi di 29 decotti preparati secondo le ricette tradizionali indigene, invece, sono state ricavate le seguenti concentrazioni medie di principi attivi: DMT, 2,09 ± 3,43 mg/ml; armina, 4,95 ± 5,91 mg/ml; armalina 0,23 ± 0,27 mg/ml; tetraidroarmina 4,71 ± 6,01 mg/ml. Il rapporto medio tetraidroarmina/armina nei decotti è vicino all'unità, mentre negli estratti puri delle piante è pari a 1:5. Non è chiaro se tale discrepanza sia da attribuire alla riduzione dell'armina e dell'armalina a tetraidroarmina durante la preparazione dei decotti in ambiente naturalmente acido, o se, semplicemente, la tetraidroarmina sia più stabile al calore rispetto agli altri due alcaloidi⁽²⁾. La DMT è una molecola dalle proprietà allucinogene, facilmente e rapidamente inattivata dagli enzimi endogeni monoaminoossidasi (MAO); gli alcaloidi dell'armala, e cioè l'armina, la tetraidroarmina e l'armalina, invece, sono dei MAO inibitori. Per tale motivo, solo dalla miscela delle due piante nell'*Ayahuasca* deriva il manifestarsi delle visioni/allucinazioni a seguito dell'assunzione del decotto.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: armina.

Formula Molecolare: $C_{13}H_{12}N_2O$ (peso molecolare = 212,2).

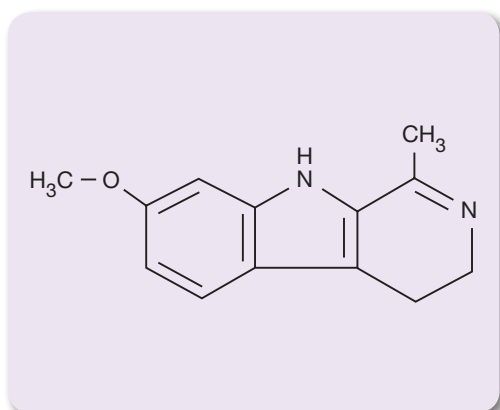
Nome sistematico: 7-metossi-1-metil-9H-pirido(3,4-b) indolo.

Numero di registro CAS: 442-51-3.

Punto di fusione: 273°C.

UVmax: 241, 301, 336 nm.

Solubilità: acqua calda.



Nome: armalina.

Formula Molecolare: $C_{13}H_{14}N_2O$ (peso molecolare = 214,2).

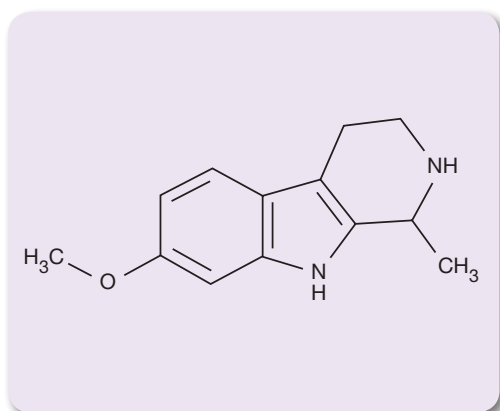
Nome sistematico: 4,9-diidro-7-metossi-1-metil -3H-pirido-(3,4-b) indolo.

Numero di registro CAS: 304-21-2.

Punto di fusione: 229-231°C.

UVmax: 218, 260, 376 nm.

Solubilità: debolmente solubile in acqua, alcol etilico, etere.
Solubile in alcol etilico caldo.



Nome: tetraidroarmina.

Formula Molecolare: $C_{13}H_{16}N_2O$ (peso molecolare = 216,2)

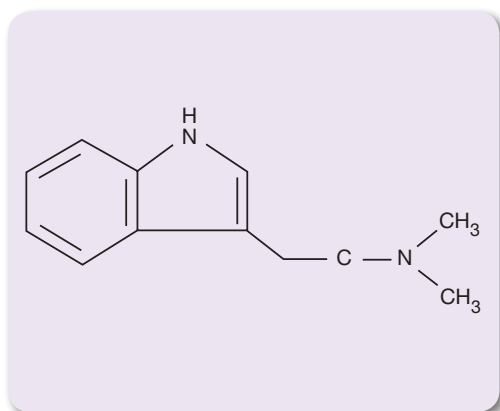
Nome sistematico: 1,2,3,4-tetraidro-7-metossi-9H-pirido-(3,4-b) indolo-1-metil-idrocloruro.

Numero di registro CAS: 17019-01-1.

Punto di fusione: 232-243°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: N,N-dimetiltriptamina (DMT).

Formula Molecolare: $C_{12}H_{16}N_2$ (peso molecolare = 188,2).

Nome sistematico: N-dimetil-1H-indolo-3-etilamina.

Numero di registro CAS: 61-50-7.

Punto di fusione: 44,6-46,8°C.

UVmax: 279-288 nm.

Solubilità: acido acetico.

Uso storico

Il popolo indigeno del bacino del Rio delle Amazzoni utilizza da tempo immemorabile il decotto della porzione lignificata e polverizzata delle liane di *Banisteriopsis caapi* e delle foglie di *Psychotria viridis* per cerimonie religiose e per scopi magico-terapeutici. Il più antico oggetto conosciuto legato al cerimoniale dell'*Ayahuasca* è una coppa ricavata da una pietra intagliata e decorata con incisioni, trovata nella foresta ecuadoregna e legata alla cultura Pastaza (500 a.c.-50 d.c.). Ciò dimostra come l'*Ayahuasca* sia conosciuta ed utilizzata da almeno 2.500 anni.

Uso attuale

Il sincretismo religioso che ha portato allo sviluppo di movimenti quali il Santo Daime, l'União do Vegetal ed il Barquinia, ha fatto sì che queste diverse dottrine religiose fondassero le loro basi proprio sull'utilizzo dell'*Ayahuasca* nelle cerimonie religiose per indurre stati di allucinazione nel cerimoniere e nei partecipanti ad esse.

Alcuni di questi movimenti che hanno trovato seguaci anche in Europa, si sono scontrati a più riprese con le leggi dei singoli stati (vedi paragrafo "Legislazione") proprio a causa dell'utilizzo dell'*Ayahuasca* nei cerimoniali religiosi.

Negli anni '90 in America e in Europa si sono diffuse pratiche di preparazione e di uso dei cosiddetti "analoghi dell'*Ayahuasca*" o "*anahuasca*": bevande psicoattive ottenute mediante l'impiego di piante talvolta diverse da quelle utilizzate nell'*Ayahuasca* tradizionale, ma contenenti i medesimi principi attivi presenti nella coppia di piante originali. Una delle piante più utilizzate in Europa e in Italia per la preparazione di analoghi dell'*Ayahuasca* è il *Peganum harmala* o *Ruta siriaca*, di cui si utilizzano i piccoli semi⁽³⁾.

Legislazione

In Italia la DMT è inserita in Tabella I della lista di sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art. 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche, ma né la *Psychotria viridis* come pianta in toto né parti di essa sono inserite in tale tabella. In Italia tra il 2004 ed il 2005 nella provincia di Perugia (Umbria) si è avuta notizia di una serie di sequestri di *Ayahuasca* che di arresti legati al suo utilizzo. In Europa sono stati emessi diversi provvedimenti giudiziari nei confronti degli adepti alla setta del Santo Daime (una delle comunità religiose che basano le loro cerimonie sul consumo della bevanda). In particolare, in Olanda, nell'ottobre 1999 sono stati arrestati due dirigenti della setta che però sono stati assolti dal Tribunale di Amsterdam nel maggio 2000. Anche in Francia, nel novembre 1999, sono stati arrestati dirigenti delle Chiese del Daime: anche in questo caso la Corte d'Appello di Parigi, con sentenza del 13 gennaio 2005, ha prosciolto gli imputati emettendo una sentenza che di fatto legalizza in Francia l'uso rituale dell'*Ayahuasca*.

Dal maggio 2005 la Francia ha aggiunto la *Banisteriopsis caapi* e la *Psychotria viridis* nella lista delle sostanze psicoattive sottoposte a controllo.

La DMT è illegale negli Stati Uniti ed è inclusa nella Schedule I drug in the Controlled Substances Act. È inoltre inserita nell'elenco delle sostanze poste sotto il controllo dell'International Narcotics Control Board attraverso il suo inserimento nella Schedule I della Convenzione delle Sostanze Psicotrope del 1971. Tra il 2006 e il 2009 alcune corti degli Stati Uniti hanno però deliberato a favore del solo uso religioso della *Ayahuasca* negli adepti delle chiese União do Vegetal (UDV) e Santo Daime.

La legalità del consumo di *Ayahuasca* in relazione a cerimoniali religiosi è stata a lungo dibattuta in Brasile (patria naturale di religioni quali il Santo Daime) e, dalla seconda metà degli anni ottanta, è stata legalizzata legando l'uso a contesti rituali e senza fini di lucro.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Le proprietà farmaco-tossicologiche dell'*Ayahuasca* sono il risultato dell'azione combinata dei diversi principi attivi in essa contenuti. Il principale agente psicotropo presente negli estratti della *Banisteriopsis caapi* è la dimetiltriptamina (DMT), un composto strutturalmente correlato alla serotonina, capace di legarsi ai recettori serotoninergici centrali 5HT_{2A/2C}, a livello dei quali agisce da agonista^(4,5).

La DMT sintetica viene solitamente fumata sotto forma di base libera o somministrata per via parenterale. Assunta attraverso queste vie, dopo circa 30 secondi, causa episodi psichedelici intensi con alterazioni della percezione (sia della propria

identità che della realtà circostante), allucinazioni (gli indios sostengono che l'*Ayahuasca* sia una porta che si apre per permettere al corpo di ricevere l'arrivo di spiriti che producono visioni, in particolare legate alla giungla e agli spiriti degli animali) ed uno stato di allerta e di vigilanza. Così come per altri allucinogeni, le visioni provocate dall'*Ayahuasca* dipendono in parte dal proprio stato emotivo. Tali episodi sono solitamente di breve durata (5-10 minuti).

La DMT agisce anche sul sistema nervoso simpatico causando stimolazione del sistema adrenergico con incremento della frequenza cardiaca, aumento della pressione sanguigna e midriasi.

La DMT assunta per via orale viene rapidamente degradata a livello periferico ad opera delle MAO, in particolare delle MAO-B.

L'*Ayahuasca* viene generalmente assunta per via orale ma, grazie alla contemporanea presenza nella pianta delle β -carboline armina, armalina e tetraidroarmina (potenti inibitori delle MAO), la degradazione periferica della DMT viene evitata ed il principio attivo può giungere intatto a livello centrale ed esplicitare la sua azione farmacologica^(4,6).

Per la DMT la dose soglia (dopo somministrazione per via endovenosa) alla quale si manifestano gli effetti allucinogeni è pari a 0,2 mg/kg. Tra gli altri effetti causati dalla DMT è stato dimostrato un aumento dei livelli plasmatici di β -endorfina, corticotropina, cortisolo, prolattina e ormone della crescita (GH); rimangono invece inalterati i livelli di melatonina⁽⁷⁾.

In uno studio effettuato sull'uomo sono stati valutati gli effetti di una singola somministrazione orale di due diversi dosaggi (0,6 mg di DMT/kg e 0,85 mg di DMT/kg) di una bevanda a base di *Ayahuasca*. L'assunzione della bevanda ha prodotto significative alterazioni percettive e ha generato uno stato d'animo positivo nei soggetti esaminati. Gli effetti hanno raggiunto la massima intensità in un periodo compreso tra 1,5 e 2 ore dopo l'assunzione. L'analisi di tipo farmacocinetico ha evidenziato in media una concentrazione massima serica (Cmax) di DMT, dopo assunzione del dosaggio minore, pari a 12,14 ng/ml e 17,44 ng/ml dopo assunzione del dosaggio più elevato. Il tempo medio intercorso per il raggiungimento del Cmax (Tmax) è stato di 1,5 ore per entrambi i dosaggi. Il Tmax per la DMT ha coinciso con il picco di effetti soggettivi riportati⁽⁸⁾.

Sono state dimostrate anche delle potenziali applicazioni terapeutiche della pianta. Gli estratti della *Ayahuasca*, infatti, si sono mostrati efficaci nel trattamento dell'alcolismo e della dipendenza indotta dall'abuso di altre sostanze stupefacenti⁽⁹⁾. La somministrazione a lungo termine degli estratti dell'*Ayahuasca*, inoltre, potrebbe rivelarsi utile per il trattamento dei disturbi psichici sottesi da un deficit serotoninergico quali depressione, autismo, schizofrenia, calo dell'attenzione e sindrome ipercinetica⁽¹⁰⁾. L'assunzione regolare del tè di *Ayahuasca* è stata associata a potenziali effetti immunomodulatori che potrebbero favorire un'attività di tipo antitumorale⁽¹¹⁾; tuttavia, non esistono al momento sufficienti evidenze scientifiche a supporto di tale teoria.

L'armina possiede *in vitro* proprietà anti-parassitarie nei confronti del *Tripamosoma lewsi*⁽¹²⁾. Questo effetto ha permesso di razionalizzare l'uso tradizionale dell'*Ayahuasca* nella profilassi della malaria e di altre parassitosi⁽¹³⁾.

È stato infine osservato come l'*Ayahuasca* presenta proprietà in grado di alleviare i sintomi del morbo di Parkinson. Questo effetto è stato attribuito alla duplice capacità degli estratti della pianta di inibire le MAO-A, responsabili della degradazione della dopamina, e di stimolare al contempo il rilascio dello stesso neurotrasmettitore da parte delle cellule nigro-striatali⁽¹⁴⁾.

Tossicità

Dati relativi alla tossicità acuta della dimetiltriptamina⁽¹⁵⁾

Nell'uomo - TDLo: 1 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 47 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 32 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta dell'armina

Nel topo - DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 243 mg/kg

Nel coniglio - DLo dopo somministrazione endovenosa: 60 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 200 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta dell'armalina

Nel topo - DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 120 mg/k

Nel coniglio - DLo dopo somministrazione endovenosa: 20 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 120 mg/kg

Non sono noti dati di tossicità relativi alla tetraidroarmina.

Effetti avversi

Essendo dei potenti inibitori delle MAO, le β -carboline possono bloccare la deaminazione della serotonina incrementandone i livelli cerebrali. Questo effetto sembra essere alla base dell'effetto sedativo osservato negli utilizzatori della *Ayahuasca*⁽⁹⁾.

Inoltre, a causa dell'eccessivo incremento dei livelli di serotonina, può verificarsi l'insorgenza di una sindrome serotoninergica. Tale sindrome, che si manifesta con disturbi comportamentali (stati confusionali, ipomania, agitazione), disfunzione del sistema nervoso autonomo (diarrea, brividi, febbre, sudorazione, alterazioni della pressione arteriosa, nausea, vomito) e alterazioni neuromuscolari (mioclono, iperriflessia, tremore e difficoltà nella coordinazione dei movimenti), può risultare potenzialmente fatale⁽¹⁶⁾.

Occasionalmente gli assuntori di *Ayahuasca* possono manifestare disturbi gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea)⁽¹⁷⁾.

In letteratura è riportato il caso di un ragazzo di 25 anni deceduto in seguito all'assunzione di una preparazione a base di *Ayahuasca*. Le analisi tossicologiche hanno rivelato la presenza nel sangue del ragazzo di quantità elevate di DMT, armina, armalina e tetraidroarmina che sono state perciò indicate quali responsabili di questa intossicazione fatale⁽¹⁸⁾.

Interazioni farmacologiche

Le β -carboline armina, armalina e in minor misura la tetraidroarmina, sono dei potenti inibitori delle MAO. La somministrazione concomitante di *Ayahuasca* e di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) può comportare l'insorgenza di una sindrome serotoninergica con esiti potenzialmente molto gravi. I pazienti in trattamento con tali farmaci non dovrebbero pertanto fare uso di tale droga⁽¹⁹⁾.

Come per gli inibitori delle MAO, deve essere assolutamente evitata l'ingestione concomitante di *Ayahuasca* e di alimenti ricchi di tiramina la quale, accumulandosi, induce il rilascio di noradrenalina dai neuroni adrenergici scatenando delle gravi crisi ipertensive⁽¹⁷⁾.

Effetti in gravidanza

Non esistono dati sull'uso in gravidanza o durante l'allattamento.

Determinazioni Analitiche

Sono presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi dell'*Ayahuasca* (dimetiltriptamina, armina, armalina) sia in liquidi, tessuti biologici^(18,20,21), prodotti commerciali⁽²²⁾, nonché nella bevanda stessa^(23,24). La metodica analitica che determina i principi attivi nei prodotti commerciali utilizza sia un gas cromatografo che un cromatografo liquido accoppiati ad uno spettrometro di massa⁽²²⁾. I principi attivi contenuti invece nella bevanda vengono determinati mediante gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa⁽²³⁾ o ad un rivelatore ad azoto-fosforo⁽²⁴⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione della dimetiltriptamina, dell'armina e dell'armalina nel sangue e nelle urine

(tratto da: SKLEROV J, LEVINE B, MOORE KA, KING T, FOWLER D. A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation. J Anal Toxicol. 2005; 29: 838-841)⁽¹⁸⁾.

Le analisi per la determinazione dell'armina, armalina e dimetiltriptamina in diversi liquidi (sangue centrale e periferico, urina, contenuto gastrico, bile) e tessuti biologici (rene, cervello e fegato) vengono eseguite mediante cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrometro di massa.

Estrazione del campione

Ad 1 ml di campione (sangue o urina) vengono aggiunti 2 ml di sodio borato, 50 µl di standard interno (5-fluorotriptamina, 0,01 mg/ml) e 2 ml di cloruro di n-butile. La soluzione viene miscelata per 10 minuti in un agitatore prima di essere centrifugata per 10 minuti a 3500 rpm. La fase organica prelevata viene portata a secco sotto corrente di azoto a 40°C ed il residuo ripreso con 100 µl di fase mobile. 2 µl vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Xterra MS C18 (100 mm x 3 mm x 3,5 µm)

Fase mobile: 75% formiato d'ammonio 0,02 M e 25% acetonitrile

Modalità di separazione: isocratica

Flusso: 0,4 ml/min

Temperatura colonna: 35°C

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva, scansione con range di massa m/z 100-400

Pressione del gas di nebulizzazione: 30 psi

Temperatura del gas di evaporazione: 350°C

Voltaggio del capillare: 100, 150, 200V

Flusso del gas di evaporazione: 12 l/min

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

DMT: 1,96 minuti

Armalina: 2,66 minuti

Armina: 4,70 minuti

5-fluorotriptamina (5-FT, standard interno): 2,00 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

DMT: m/z 189

Armalina: m/z 215

Armina: m/z 213

5-fluorotriptamina (5-FT, standard interno): m/z 179

Standard

La DMT è stata ottenuta dal laboratorio centrale del Drug Enforcement Administration (Atlanta, USA); l'armina si può acquistare presso la ditta Sigma-Aldrich (Milano, Italia) mentre l'armalina si può acquistare presso la ditta Fisher Scientific (Pittsburgh, USA).

Curva di calibrazione

La curva di calibrazione in sangue ed urina è stata preparata coprendo il range di concentrazioni da 0,010 a 2,5 mg/l.

Risultati

L'analisi dei campioni di sangue ed urina, esaminati con la metodologia sopra riportata, ha fornito i seguenti risultati quantitativi:

DMT (sangue periferico) 0,01 mg/l

DMT (urina) 0,89 mg/l

Armina (sangue periferico)	0,08 mg/l
Armina (urina)	1,15 mg/l
Armalina (sangue periferico)	0,04 mg/l
Armalina (urina)	2,26 mg/l

Bibliografia

1. CALLAWAY JC, BRITO GS, NEVES ES. Phytochemical analyses of Banisteriopsis Caapi and Psychotria viridis. *J Psychoactive Drugs*. 2005; 37: 145-150.
2. CALLAWAY JC. Various alkaloid profiles in decoticons of Banisteriopsis caapi. *J Psychoactive Drugs* 2005; 37: 151-155.
3. http://www.samorini.net/doc/bib_it/bit_aya.htm
4. MCKENNA DJ, TOWERS GH, ABBOTT FS. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants Part 2: constituents of orally active Myristicaceous hallucinogens. *J Ethnopharmacol*. 1984; 12: 179-211.
5. PIERCE PA, PEROUTKA SJ. Hallucinogenic drug interactions with neurotransmitter receptor binding sites in human cortex. *Psychopharmacology* (Berlin). 1989; 97: 118-122.
6. SCHULTES R. Ethnotoxocological significance of additives to New World hallucinogens. *Plant Sci Bull*. 1972; 18, 34-41.
7. STRASSMAN RJ, QUALLS CR, UHLENHUTH EH, KELLNER R. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51: 98-108.
8. RIBA J, VALLE M, URBANO G, YRITIA M, MORTE A, BARBANOJ MJ. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 306: 73-83.
9. MCKENNA DJ. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacol Ther*. 2004; 102: 111-129.
10. CALLAWAY JC, AIRAKSINEN MM., MCKENNA DJ, BRITO GS, GROB CS. Platelet serotonin uptake sites increased in drinkers of ayahuasca. *Psychopharmacology*. 1994; 116: 385-387.
11. TOPPING DM. Ayahuasca and cancer: one man's experience. *MAPS Newsletter*. 1998; 8: 22-26 (on-line: <http://www.maps.org/news-letters/v08n3/08322top.html>).
12. HOPP KH, CUNNINGHAM LV, BROMEL MC, SCHERMEISTER LJ, KAHLIL SKW. In vitro antitrypanosomal activity of certain alkaloids against Trypanosoma lewisi. *Lloydia*. 1976; 39: 375-377.
13. RODRIGUEZ E, CAVIN JC, WEST JE. The possible role of Amazonian psychoactive plants in the chemotherapy of parasitic worms: a hypothesis. *J Ethnopharmacol*. 1982; 6, 303-309.
14. SCHWARZ MJ, HOUGHTON PJ, ROSE S, JENNER P, LEES AD. Activities of extract and constituents of Banisteriopsis caapi relevant to parkinsonism. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 75: 627-633.
15. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
16. LEJOYEUX MADES J, ROUILLON F. Serotonin syndrome: incidens, symptoms and treatment. *CNS Drugs*. 1994; 2: 132-143.
17. CALLAWAY JC, MCKENNA DJ, GROB CS, BRITO GS, RAYMON LP, POLAND RE, ANDRADE EN, ANDRADE EO, MASH DC. Pharmacokinetics of hoasca alkaloids in healthy humans. *J Ethnopharmacol*. 1999; 65, 243-256.
18. SKLEROV J, LEVINE B, MOORE KA, KING T, FOWLER D. A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation. *J Anal Toxicol*. 2005; 29: 838-841.
19. CALLAWAY JC, GROB CS. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse interactions. *J Psychoactive Drugs*. 1998; 30: 367-369.
20. BJÖRNSTAD K, BECK O, HELANDER A. A multi-component LC-MS/MS method for detection of ten plant-derived psychoactive substances in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009; 877: 1162-1168.
21. CALLAWAY JC, RAYMON LP, HEARN WL, MCKENNA DJ, GROB CS, BRITO GS, MASH DC. Quantitation of N,N-Dimethyltryptamine and Harmala Alkaloids in Human Plasma after Oral Dosing with Ayahuasca. *J Anal Toxicol*. 1996; 20: 492- 497.
22. KIKURA-HANAJIRI R, HAYASHI M, SAISHO K, GODA Y. Simultaneous determination of nineteen hallucinogenic tryptamines/ β -carbolines and phenethylamines using gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography- electrospray ionisation-mass spectrometry. *J Chromatogr B*. 2005; 825: 29-37.
23. GAMBELUNGHE C, ARONI K, ROSSI R, MORETTI L, BACCI M. Identification of N,N-dimethyltryptamine and beta-carbolines in psychotropic ayahuasca beverage. *Biomed Chromatogr*. 2008; 22: 1056-1059.
24. PIRES AP, DE OLIVEIRA CD, MOURA S, DÖRR FA, SILVA WA, YONAMINE M. Gas chromatographic analysis of dimethyltryptamine and beta-carboline alkaloids in ayahuasca, an Amazonian psychoactive plant beverage. *Phytochem Anal*. 2009; 20: 149-153.

Brugmansia arborea

(angel trumpet)



Nome: *Brugmansia arborea*

Famiglia: *Solanaceae*

Genere: *Brugmansia*

Specie: *Arborea; candida; sanguinea*

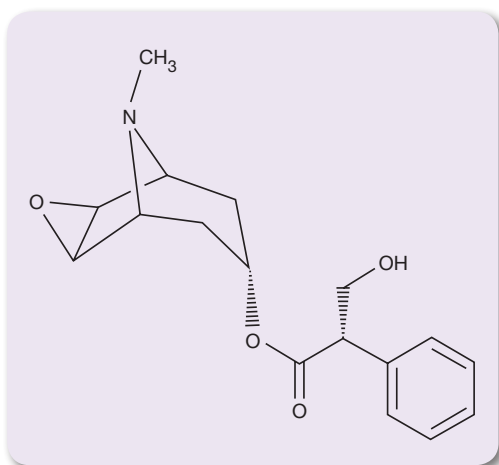
Sinonimi: tree datura, angel's trumpet, floripondio, maikoa

Provenienza: Perù

Principi attivi: alcaloidi tropanici (iosciamina, la miscela racemica atropina (*d,l*-iosciamina) che si forma nell'essiccamento della pianta, e scopolamina)

Pianta appartenente al gruppo delle solanacee, presenta effetti del tutto simili a quelli prodotti dalla *Datura stramonium*, quest'ultima originaria della Colombia e del Messico. Il genere *Brugmansia* comprende sei specie, la maggior parte originarie del Sud America. La pianta viene volgarmente chiamata "tromboni d'angelo" ma anche "tromba dei morti", in quanto gli indigeni peruviani ritenevano il suo consumo pericoloso per la vita, data la tossicità dovuta alla presenza di alcaloidi quali atropina e scopolamina.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi ⁽¹⁾



Nome: scopolamina.

Formula Molecolare: $C_{17}H_{21}NO_4$ (peso molecolare = 303,4).

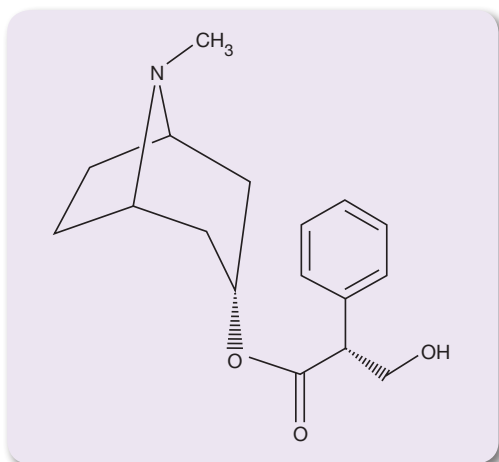
Nome sistematico: acido [7(S)-(1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)]- α -(idrossimetil)benzenacetico 9-metil-3-ossa-9-azatriciclo-[3.3.1.0^{2,4}]non-7-il-estere.

Numero di registro CAS: 51-34-3.

Punto di fusione: 59°C.

UVmax: 246, 252, 258, 300 nm.

Solubilità: solubile in acqua calda, alcol, etere, cloroformio, acetone.



Nome: iosciamina.

Formula Molecolare: $C_{17}H_{23}NO_3$ (peso molecolare = 289,4).

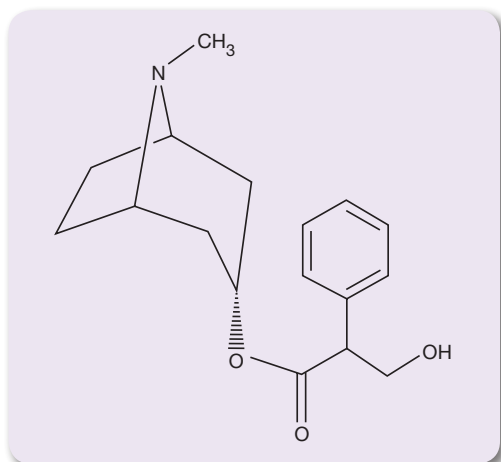
Nome sistematico: α -(idrossimetil)-(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo (3.2.1)ott-3-il-estere(α -S)-acido benzenacetico.

Numero di registro CAS: 101-31-5.

Punto di fusione: 108,5°C.

UVmax: 252, 258, 264 nm (alcol metilico).

Solubilità: solubile in alcol e acidi diluiti.



Nome: atropina.

Formula Molecolare: C₁₇H₂₃NO₃ (peso molecolare = 289,4).

Nome sistematico: (1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il] 3-idrossi-2-fenilpropanoate).

Numero di registro CAS: 51-55-8.

Punto di fusione: 108,5°C.

UVmax: 258 nm (alcol metilico).

Solubilità: solubile in alcol ed acidi.

Uso storico

Le piante del genere *Brugmansia* erano note in passato dalle popolazioni dell'America Centrale che se ne servivano per preparare pozioni inebrianti e narcotiche, ma non a scopi terapeutici. Nei testi dell'antica medicina europea non se ne trova notizia. Nell'uso medico la pianta entrò solo verso la fine del 1700⁽²⁾. I suoi semi erano utilizzati dai maghi per le proprietà narcotiche, per le visioni fantastiche che provocavano e per il presunto potere afrodisiaco.

Uso attuale

Attualmente la *Brugmansia arborea* è ampiamente utilizzata poiché presenta una iniziale fase allucinatoria seguita da una forte sedazione, apatia, amnesia retrograda. Si tratta di uno psichedelico misto utilizzato nelle "misure zombizzanti haitiane" con effetti che oscillano fra allucinazioni visive e stati di trance conclamata⁽³⁾.

Legislazione

In Italia nè la scopolamina, nè la iosciamina, nè l'atropina, nè l'intera pianta o parti di essa sono inseriti nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Nè in Europa, nè negli Stati Uniti la *Brugmansia* è sottoposta a controllo. Ciò significa che è legale coltivare, comprare, possedere ogni parte della pianta o i suoi estratti.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La iosciamina è una sostanza ad attività anticolinergica, in particolare antimuscarinica, che agisce bloccando l'azione dell'acetilcolina a livello neurovegetativo parasimpatico periferico della muscolatura liscia e a livello del sistema nervoso centrale. Questo antagonismo incide prevalentemente sui recettori di tipo muscarinico, meno su quelli di tipo nicotinico, sui gangli e sul terminale neuromuscolare.

Effetti parasimpaticolitici: 1) spasmodici (muscolatura liscia); 2) midriasi e paralisi dell'accomodazione visiva; 3) diminuzione dell'escrezione di ghiandole esocrine; 4) tachicardia; 5) soppressione di nausea e vomito.

L'atropina, la miscela racemica della iosciamina, è l'estere dell'acido tropico con la tropina: l'alcaloide reperibile in natura è la (-)-iosciamina. L'atropina deriva dalla racemizzazione catalizzata dalle basi dell'atomo di carbonio chirale dell'acido tropico, che si verifica durante il processo di isolamento. Mentre l'isomero destrogiro dell'atropina è sostanzialmente inattivo, la potenza della (-)-iosciamina è di circa 2 volte superiore a quella dell'atropina. La sua azione e/o utilizzo sono i medesimi degli antimuscarinici in generale, ad eccezione del fatto che la iosciamina non viene utilizzata in ambito oftalmologico ma viene impiegata quasi esclusivamente come farmaco antispastico^(4,5). Un omogenato di fegato di coniglio contenente (-)-iosciamina, idrolizza la molecola di atropina e (-)-acido tropico, ma non agisce sulla (+)-iosciamina⁽⁵⁾. Circa l'80-90% di una dose di atropina è escreta nelle urine nelle 24 ore: il 50% della sostanza viene escreta imm modificata, il 2% come acido tropico e tropina, e circa il 30% come metaboliti non identificati⁽⁶⁾. L'atropina è il trattamento generico utilizzato contro l'intossicazione da gas nervini; essa infatti, antagonizzando a livello dei recettori colinergici l'effetto

dell'acetilcolina non più distrutta dall'enzima inibito dal nervino, limita gli effetti dell'avvelenamento. Per questa ragione, i militari che operano in ambienti potenzialmente a rischio di contaminazione con gas nervini, ricevono in dotazione siringhe di atropina per l'autosomministrazione immediata.

Scopolamina è il nome comune dato alla (-)-ioscina, l'alcaloide naturale di *Datura stramonium*. La scopolamina è, al pari della iosciamina, una sostanza con effetti anticolinergici, e la sua azione è di tipo competitivo (antagonista) nei confronti dell'acetilcolina a livello dei recettori muscarinici. Per tale motivo, la scopolamina, può correggere modificazioni dell'equilibrio tra acetilcolina e noradrenalina che possono verificarsi in alcune malattie motorie⁽⁷⁾.

La somministrazione orale di 0.90 mg di scopolamina in un individuo produce il raggiungimento di un picco plasmatico di circa 2 ng/ml entro un'ora. La scopolamina si lega in maniera reversibile alle proteine plasmatiche ed è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica. Allo stesso modo, attraversa la placenta e si concentra nel latte materno. Sebbene il destino metabolico ed escretorio della scopolamina non sia totalmente chiarito, si pensa che la molecola sia pressoché totalmente metabolizzata (per coniugazione) nel fegato ed escreta nelle urine⁽⁷⁾.

Recentemente, utilizzando estratti acquosi di *Brugmansia arborea*, è stato dimostrato come questa pianta contenga sostanze che interagiscono anche con i recettori serotoninergici⁽⁸⁾.

Tossicità

Gli effetti di un'assunzione incontrollata di *Brugmansia arborea* possono essere molto gravi, soprattutto se l'assunzione è associata ad alcolici o psicofarmaci. Dalle allucinazioni si può passare al delirio, alle convulsioni, a disturbi gravi della vista, fino al coma per anossia cerebrale (da ridotta irrorazione ematica) e alla morte.

La dose tossica per quanto riguarda l'atropina è molto variabile e dipende dalla sensibilità individuale. In alcuni casi si è verificato l'exitus per dosi di 50-100 mg, ed in altri invece, si è avuta la guarigione con dosi di 1 g. Dosi pari a 10 mg possono essere fatali per i bambini e per gli individui sensibili⁽⁹⁾. La tossicità indotta dalla scopolamina è caratterizzata da una sindrome anticolinergica classica e consegue, solitamente, all'ingestione accidentale o di prodotti adulterati o di piante contenenti la sostanza in questione. Le manifestazioni classiche derivanti dall'assunzione di scopolamina includono allucinazioni ed incontinenza urinaria⁽¹⁰⁾. È stato ampiamente dimostrato nell'animale da esperimento e nell'uomo un deficit nei processi cognitivi e motori indotto dalla scopolamina⁽¹¹⁾. Sono stati documentati alcuni casi di intossicazione da scopolamina indotta dall'associazione della stessa con altre droghe d'abuso (es. eroina). Le manifestazioni di una overdose da tali droghe (apparentemente "tagliate" con la scopolamina) hanno incluso letargia, agitazione, allucinazioni, paranoia, tachicardia, ipertensione moderata, pelle secca, ritenzione urinaria⁽⁷⁾. Nella primavera del 1995 un gran numero di tossicodipendenti si presentarono nei Pronto Soccorso della città di New York a seguito dell'assunzione di eroina tagliata con scopolamina, manifestando sintomi di una severa intossicazione anticolinergica. Il 90% dei soggetti visitati ha avuto necessità di ricovero ospedaliero, e la metà di questi è stata ricoverata in unità di terapia intensiva⁽¹²⁾.

Dati relativi alla tossicità acuta della iosciamina⁽¹³⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 95 mg/kg

Nell'uomo - TDLo: 1,471 mg/kg

Nell'uomo la probabile dose orale letale è pari a 5 mg/Kg⁽¹⁴⁾

Dati relativi alla tossicità acuta della scopolamina⁽¹³⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 1275 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 1700 mg/kg

Nell'uomo - TDLo dopo somministrazione intramuscolo: 0.004 mg/Kg

Nell'uomo - TDLo dopo somministrazione sottocutanea: 0.002 mg/Kg

Dati relativi alla tossicità acuta dell'atropina⁽¹³⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 75 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 428 mg/kg

Nell'uomo - TDLo dopo somministrazione intramuscolo: 0.001 mg/Kg

Nell'uomo - TDLo dopo somministrazione orale: 0.033 mg/Kg

Effetti avversi

L'atropina e la scopolamina sono agenti anticolinergici ed in quanto tali possono provocare sintomi quali secchezza delle fauci (sensazione di bocca asciutta), pupille dilatate e non reattive, aumento della pressione sanguigna e tachicardia.

A dosi elevate possono provocare sete eccessiva, allucinazioni, perdita di coscienza ed eventualmente la morte. L'atropina è il tipico farmaco anticolinergico, compete con l'acetilcolina a livello dei recettori muscarinici; è ben assorbita dall'intestino e distribuita rapidamente in tutto il corpo⁽¹⁵⁾.

Interazioni farmacologiche

L'atropina potenzia l'attività anticolinergica degli antidepressivi triciclici. La scopolamina dovrebbe essere usata con attenzione nei pazienti che assumono altri farmaci che agiscono sul SNC (sedativi, tranquillanti, alcol) ed in associazione ai farmaci che possiedono attività anticolinergica, come ad esempio antistaminici, antidepressivi triciclici, rilassanti muscolari⁽¹⁶⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi della *Brugmansia* nei liquidi biologici. Tuttavia, esiste in letteratura una metodologia per l'analisi, in siero ed urina, della scopolamina e della iosciamina nella *Datura stramonium*. Infatti i due alcaloidi sono contenuti sia nella *Brugmansia*, che nella *Datura stramonium*⁽¹⁷⁾.

In letteratura viene riportata, inoltre, la determinazione dei principi attivi nella radice della *Brugmansia* mediante un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrofotometro con fotomoltiplicatore a serie di diodi⁽¹⁸⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Determinazione della scopolamina e della iosciamina nel siero e nelle urine di un soggetto intossicato da *Datura stramonium*

(tratto da NAMERA A, YASHIKI M, HIROSE Y, YAMAJI S, TANI T, KOJIMA T. Quantitative analysis of tropane alkaloids in biological materials by gas chromatography–mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 2002; 130; 34-43)⁽¹⁷⁾.

L'analisi per la determinazione della scopolamina e della iosciamina in siero ed urina viene eseguita mediante un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa.

Estrazione del campione

0,5 ml di campione biologico (siero ed urina) vengono diluiti con 1 ml di tampone borato 100 mM a pH 9.0. La miscela viene caricata su una colonna Extrelut ed gli alcaloidi eluiti con 10 ml di diclorometano. La fase organica viene portata a secco sotto flusso di azoto a 40°C. Il residuo viene derivatizzato con 20 µl di N,O-bis(trimetilsilil)-trifluoroacetamide (BSTFA) - trimetilclorosilano (TMCS) (99:1, v/v) e mantenuto a 80°C per 15 minuti. Dopo la derivatizzazione, il campione viene diluito con 100 µl di diclorometano e 1 µl della soluzione viene iniettato nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: HP-5MS (0,25 mm x 30 m x 0,25 µm)

Temperatura iniettore: 250°C

Gas: elio al flusso di 0,8 ml/min

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 50°C per un minuto, 50°C - 300°C a 20°C/min, 300°C per cinque minuti

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia ad impatto elettronico

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Iosciamina: 13,1 minuti

Scopolamina: 13,7 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Iosciamina: m/z 361, 140, 124

Scopolamina: m/z 375, 154, 138

Standard

Lo standard di iosciamina e di scopolamina utilizzati per le analisi si possono acquistare presso la ditta Sigma-Aldrich (Milano-Italia).

Curva di calibrazione

Le curve di calibrazione, in siero ed urina, sia per la iosciamina che per la scopolamina sono state preparate coprendo il range di concentrazioni da 10 a 5000 ng/ml.

Risultati

La iosciamina e scopolamina sono state rilevate nel campione di siero raccolto per il caso di avvelenamento. La concentrazione di iosciamina era di 12 ng/ml mentre la scopolamina era sotto il limite di quantificazione (10 ng/ml). Non sono riportati i valori nelle urine.

Bibliografia

1. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10th Ed. Merck & Co., Inc. 1983.
2. FASSINA G. Lezioni di farmacognosia. Droghe vegetali. Antonio Milani (Ed.), 1974: 265-266.
3. ULRIKE PREISSEL, HANS-GEORG PREISSEL Brugmansia and Datura Angel's Trumpets and Thorn Apple Buffalo, New York: Firefly Books. 2002: 106-129.
4. OSOL A. (ed.) Remington's Pharmaceutical sciences. 16th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1980, p. 856.
5. WERNER G. Metabolism of tropane alkaloids. V. Enzymatic preparation of (+)-hyoscamine sulfate H₂O. *Arzneim-forsch* 1967; 17: 1467.
6. Clarke's isolation and identification of drugs. The pharmaceutical press (ed.) 1986: 364.
7. American Society of Health System Pharmacists. AHFS Drug Information 2008. Bethesda, Maryland 2008, p. 1298-1323.
8. CAPASSO A, DE FEO V. In vitro binding receptors study by Valeriana adscendens, Iresine herbstii and Brugmansia arborea extracts. *Med Chem.* 2007; 3: 599-604.
9. GOODMAN AND GILMAN'S, in: J.G. Hardman, L.E. Limbird (Eds.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., McGraw-Hill, New York, 1995, pp. 141-160.
10. DART RC. (ed). *Medical toxicology*. Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2004, p. 564.
11. THOMAS E, SNYDER PJ, PIETRZAK RH, JACKSON CE, BEDNAR M, MARUFF P. Specific impairments in visuospatial working and short-term memory following low-dose scopolamine challenge in healthy older adults. *Neuropsychologia* 2008; 46 (10): 2476-84.
12. HAMILTON RJ, PERRONE J, HOFFMAN R, HENRETIG FM, KARKEVANDIAN EH, MARCUS S, SHIH RD, BLOK B, NORDENHOLZ K. A descriptive study of an epidemic of poisoning caused by heroin adulterated with scopolamine. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000; 38(6): 597-608.
13. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
14. GOSSELIN RE, HODGE HC, SMITH RP, GLEASON MN. *Clinical toxicology of commercial products*. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976, p. 2-157.
15. DEWITT MS, SWAIN R, GIBSON LB JR. The dangers of jimson weed and its abuse by teenagers in the Kanawha Valley of West Virginia. *WV Med J.* 1997; 93: 182-5.
16. THOMSON HEALTH CARE INC.; *Physicians' Desk Reference* 62 ed., Montvale, NJ 2008, p. 2192-2193.
17. NAMERA A, YASHIKI M, HIROSE Y, YAMAJI S, TANI T, KOJIMA T. Quantitative analysis of tropane alkaloids in biological materials by gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 2002; 130: 34-43.
18. NINO J, GALLEGOS C M, CORREA Y M, MOSQUERA O M Production of scopolamine by normal root cultures of Brugmansia Plant Cell, Tissue and Organ Culture 2003; 74 : 289-291.

Calea zacatechichi

(hoja de dios)



Nome: *Calea zacatechichi*

Famiglia: *Compositae*

Genere: *Calea*

Specie: *Calea zacatechichi* Schl.

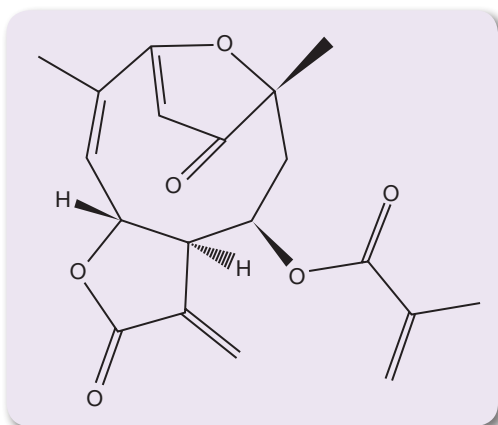
Sinonimi: zacate de perro; hoja madre, hoja de dios, thle-pelakano (foglia di Dio)

Provenienza: Messico e Costa Rica

Principi attivi: sesquiterpeni (calassina, ciliarina); germacranolidi (1 β -acetossi-zacatechinolide, 1-osso-zacatechinolide)⁽¹⁾

La pianta contiene un gran numero di principi attivi. Nonostante ciò, allo stato attuale non è possibile ricondurre inequivocabilmente ad alcuna di queste molecole l'effetto onirico/allucinogeno riferito dagli assuntori della *Calea zacatechichi*.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: calassina.

Formula Molecolare: C₁₉H₂₀O₆ (peso molecolare = 344,4).

Nome sistematico: 2-acido propenoico, 2-metil-, estere 2,3,3a,4,5,6,7,11a-octaidro-6,10-dimetil-3-metilene-2,7-diosso-6,9-epossicicludeca(b)furan-4-ile, (3aR-(3aR*,4R*,6R*,10Z,11aR*)).

Numero di registro CAS: 30412-86-3.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Non sono presenti in letteratura dati relativi alla formula molecolare, al nome sistematico, al numero di registro CAS, al punto di fusione, all'UVmax e alla solubilità della ciliarina, all'1 β -acetossi-zacatechinolide e all'1-osso-zacatechinolide.

Uso storico

La *Calea zacatechichi* è una pianta utilizzata in Messico (particolarmente nella regione di Oaxacada dei nativi Chontal) nella medicina tradizionale e sciamanica sin dall'epoca precolombiana. *Zacatechichi* è una parola Nahuatl (azteca) che significa "erba amara". Con tutta probabilità la *Calea zacatechichi* corrisponde al "chichixihuitl", una pianta impiegata dagli antichi Aztechi in campo medico per indurre sogni⁽²⁾. La pianta è estesamente utilizzata nella medicina popolare messicana: un infuso di radici, foglie e fusto è impiegato, nel trattamento dei disturbi gastrointestinali, come colagogo, catartico, febrifugo. Assieme ad altre *Compositae* la pianta essiccata viene utilizzata come insetticida⁽¹⁾. L'uso sciamanico divinatorio è quello della induzione di sogni particolarmente vividi con visioni reali di profonda conoscenza ed immaginazione.

Uso attuale

Alcuni messicani della regione di Oaxaca la utilizzano ancora oggi per curare alcune patologie. Alcuni autori riportano la testimonianza degli indiani Chontal, che utilizzano le foglie della pianta (che vengono fumate o bevute sotto forma di infuso) per ottenere messaggi divinatori durante il sonno notturno, attraverso i sogni. I siti web che commercializzano le “Smart Drugs” inseriscono la pianta nella categoria delle erbe allucinogene con effetti “oneirogenici” (aumento delle percezioni sensoriali dei sogni durante il sonno), anche se in realtà le proprietà farmacologiche dei costituenti psicoattivi della pianta non sono state ancora chiarite con studi clinici sistematici.

Legislazione

In Italia nessuno dei principi attivi della *Calea zacatechichi* nè l'intera pianta o parti di essa sono inseriti nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Ad eccezione della Polonia in cui, a partire dal marzo 2009, tutte le parti della *Calea zacatechichi* (semi, piante, estratti) sono inserite nello stesso elenco degli oppiacei, dell'eroina e dell'idrocodone, in Europa non esistono restrizioni legali a carico della *Calea zacatechichi* o dei suoi principi attivi. La detenzione, il commercio e la coltivazione della *Calea zacatechichi* sono legali negli Stati Uniti, sebbene non sia stato approvato il suo utilizzo in ambito alimentare.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La *Calea zacatechichi* è una pianta utilizzata dagli indiani Chontal del Messico per l'oniromanzia (tecnica divinatoria basata sui sogni).

Poiché non sono ancora noti i principi attivi responsabili degli effetti onirico/allucinogeni riferiti dai consumatori di *Calea*, non è possibile stabilire quali siano i meccanismi biochimici che stanno alla base degli effetti farmacologici indotti dalla pianta.

In letteratura è riportato uno studio condotto in doppio cieco e contro placebo su volontari sani ai quali sono state somministrate basse dosi di un estratto di *Calea zacatechichi* (circa 1 g/kg). Nei soggetti che hanno assunto l'estratto si è evidenziato, rispetto ai controlli, un significativo incremento dei tempi di reazione, del sonno leggero e del numero di risvegli spontanei. Inoltre è stato osservato un aumento dell'attività onirica durante le fasi di sonno leggero. L'assunzione di tè di *Calea zacatechichi* prima di dormire induce sogni più realistici e facilmente rievocabili durante la fase di veglia. La *Calea zacatechichi* genera una sensazione soggettiva di benessere e rilassamento che perdura per più giorni⁽¹⁾.

È stata dimostrata nel ratto un'azione antinfiammatoria dell'estratto acquoso di *Calea zacatechichi*. Tale effetto, valutato con il modello sperimentale dell'edema indotto da carragenina, è stato attribuito alla capacità dell'estratto di inibire la sintesi di prostaglandine e di leucotrieni. Al momento però non sono ancora noti i principi attivi responsabili di questo effetto farmacologico⁽³⁾.

In uno studio⁽⁴⁾ è stato osservato come l'estratto alcolico di *Calea zacatechichi* eserciti *in vitro* un effetto inibitorio nei confronti del fattore di trascrizione NF-kB, proteina complessa coinvolta nei processi infiammatori. L'effetto biologico è stato attribuito a lattoni sesquiterpenici contenuti nell'estratto di *Calea zacatechichi* e presenti anche in piante officinali utilizzate per la loro attività antinfiammatoria quali l'*Arnica montana* ed il *Tanacetum parthenium*⁽⁴⁾.

In uno studio condotto sull'animale da esperimento utilizzando varie piante messicane, ha evidenziato un effetto ipoglicemizzante della *Calea zacatechichi*⁽⁵⁾.

Dalla *Calea zacatechichi* sono stati estratti alcuni flavonoidi attivi nei confronti del ceppo Dd2 di *Plasmodium falciparum* resistente alla cloroquina⁽⁶⁾.

Tossicità

Non sono noti studi tossicologici sull'animale da esperimento volti a stabilire la tossicità della *Calea zacatechichi*.

Gli estratti organici di *Calea zacatechichi* causano nel gatto alterazioni dell'attività elettrica cerebrale evidenziabili all'elettroencefalogramma e sonnolenza. Dosi elevate inducono incremento della salivazione, atassia e, occasionalmente, conati di vomito⁽¹⁾.

Effetti avversi

Alcuni siti web segnalano che la *Calea zacatechichi*, assunta a dosi elevate, causa tachicardia, ipertensione, ansia, irritabilità ed insonnia⁽⁷⁾.

Interazioni farmacologiche

Non sono state riportate possibili interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

Non esistono dati sull'uso in gravidanza o durante l'allattamento.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi della *Calea zacatechichi* né in liquidi biologici né nelle diverse porzioni della pianta.

Bibliografia

1. MAYAGOITIA L, DIAZ JL, CONTRERAS CM. Psychopharmacologic analysis of an alleged oneirogenic plant: *Calea zacatechichi*. J Ethnopharmacol. 1986; 18: 229-243.
2. <http://amazing-nature.com/info/1124.htm>
3. VENEGAS-FLORES H, SEGURA-COBOS D, VAZQUEZ-CRUZ B. Antiinflammatory activity of the aqueous extract of *Calea zacatechichi*. Proc West Pharmacol Soc. 2002; 45: 110-111.
4. BORK PM, SCHMITZ ML, KUHNT M, ESCHER C, HEINRICH M. Sesquiterpene lactone containing Mexican Indian medicinal plants and pure sesquiterpene lactones as potent inhibitors of transcription factor NF-kappaB. FEBS Lett. 1997; 402: 85-90.
5. ROMAN RAMOS R, ALARCON-AGUILAR F, LARA-LEMUS A, FLORES-SAENZ JL. Hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. Arch Med Res. 1992; 23: 59-64.
6. KOHLER I, JENETT-SIEMS K, SIEMS K, HERNANDEZ MA, IBARRA RA, BERENDSOHN WG, BIENZLE U, EICH E. In vitro antiplasmodial investigation of medicinal plants from El Salvador. Z Naturforsch [C]. 2002; 57: 277-281.
7. <http://www.albanesi.it/Mente/ecstasy.htm>

Citrus aurantium

(arancio amaro)



Nome: *Citrus aurantium*

Famiglia: *Rutaceae*

Genere: *Citrus*

Specie: *Citrus aurantium* L.

Sinonimi: sour orange, bitter orange, seville orange

Provenienza: sud est asiatico, ma é una pianta ormai regolarmente introdotta nei paesi a clima temperato. In Europa viene coltivato soprattutto in Spagna e in Italia, nella regione Sicilia

Principi attivi: (\pm)-*p*-sinefrina; (\pm)-*p*-octopamina

Il *Citrus aurantium* contiene un'ampia gamma di costituenti tra cui glucosidi flavononici (tra cui l'esperidina), cumarina, polimetossiflavoni, aldeidi, amine e monoterpeni. I principi attivi sono due: l'octopamina e la sinefrina, contenute soprattutto nella buccia (dalla quale si estrae anche un olio essenziale) e nella polpa del frutto.

La principale sostanza farmacologicamente attiva contenuta nei frutti (arance) di *Citrus aurantium* è la sinefrina (chiamata anche *p*-sinefrina o ossedrina). Chimicamente si riconoscono sei possibili isomeri della sinefrina (orto-, meta- e para-, e, per ciascuna di esse, la forma *d* (+) o *l* (-)). L'isomero contenuto nel *Citrus aurantium* sembrerebbe essere appunto la para-sinefrina, sebbene alcuni autori abbiano rilevato anche la presenza della meta-sinefrina (conosciuta anche con il nome di fenilefrina o neosinefrina). La fenilefrina è un agonista dei recettori α adrenergici, utilizzata nella pratica clinica come decongestionante nasale e come agente per indurre midriasi. Anche la sinefrina sembra coinvolgere direttamente i recettori α -1 adrenergici: i suoi effetti, infatti, sono bloccati dalla somministrazione del prazosin, un antagonista di suddetti recettori. Strutturalmente la sinefrina è strettamente correlata ai neurotrasmettitori endogeni (adrenalina) e all'efedrina, l'alcaloide principale di *Ephedra sinica* (Ma-huang)^(1,2). Dal punto di vista chimico, ci sono due differenze tra la sinefrina e l'efedrina: nella prima, infatti, uno degli atomi di carbonio che compongono l'anello benzenico è idrossilato, mentre un gruppo metilico della catena laterale è sostituito con un idrogeno.

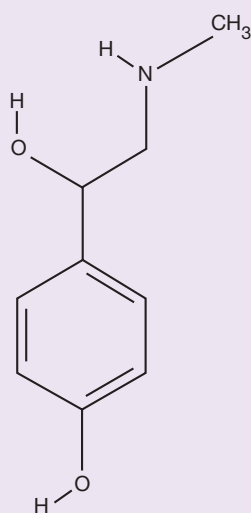
L'octopamina è un'ammina biologica derivata dalla β -idrossilazione della tiramina da parte della dopamina β -idrossilasi. La forma naturale D (-) è tre volte più potente della forma L (+) nel produrre risposte cardiovascolari di tipo adrenergico. Nel sistema nervoso degli invertebrati l'octopamina può agire come neurotrasmettitore⁽³⁾. L'octopamina viene utilizzata come cardiotonico nel trattamento dell'ipotensione.

La sinefrina sembrerebbe essere presente in quantità lievemente maggiori nel frutto essiccato immaturo di *Citrus aurantium* rispetto al frutto essiccato portato a completa maturazione (0,26% vs 0,22%). In ogni caso, il frutto fresco contiene quantità inferiori di principio attivo (*d,l*-sinefrina) rispetto al frutto essiccato (0,02% vs 0,3%) mentre l'estratto secco *Citrus aurantium* contiene percentuali di *d,l*-sinefrina piuttosto elevate (3%). Prodotti erboristici a base di *Citrus aurantium* analizzati al fine di quantificare il contenuto di sinefrina, hanno dato risultati corrispondenti a concentrazioni variabili tra lo 0,3% e lo 0,99% come mostrato in Tabella 1⁽⁴⁾.

Tabella 1. Contenuto di *d,l*-octopamina e *d,l*-sinefrina in *Citrus aurantium* L. varietà amara⁽⁴⁾

Campione	Octopamina (%)	Sinefrina (%)
Frutto fresco	<LOQ	0,02
Frutto essiccato	<LOQ	0,352
Estratto secco n. 1	0,028	3,003
Estratto secco n. 2	0,023	3,079
Prodotto erboristico n. 1	0,013	0,989
Prodotto erboristico n. 2	0,147	0,664
Prodotto erboristico n. 3	0,015	0,250

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: sinefrina (ossedrina).

Formula Molecolare: C₉H₁₃NO₂ (peso molecolare = 167,2).

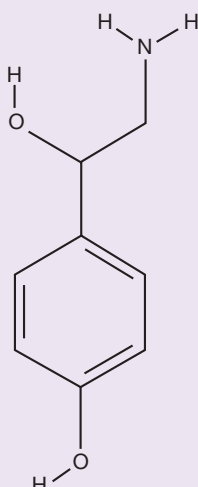
Nome sistematico: 1-(4-idrossifenil)-2-metilaminoetanolo.

Numero di registro CAS: 94-07-5.

Punto di fusione: 184-185°C in forma cristallina, 151-152°C sotto forma di cloridrato. Stabile all'aria ed alla luce⁽⁵⁾.

UVmax: 224 nm. 231, 272 nm in una miscela di tampone acetato pH 4,9: acetonitrile (9:91, v/v).

Solubilità: acqua.



Nome: octopamina.

Formula Molecolare: C₈H₁₁NO₂ (peso molecolare = 153,1).

Nome sistematico: 1-(4-idrossifenil)-2-aminoetanolo.

Numero di registro CAS: 104-14-3.

Punto di fusione: 160°C.

UVmax: 224 nm. 231, 272 nm in una miscela di tampone acetato pH 4,9: acetonitrile (9:91, v/v).

Solubilità: acqua. La forma D(-) cristallizza in acqua calda; a 160°C muta in un composto con punto di ebollizione >250°C.

Uso storico

Storicamente il “*Citrus aurantium* L.”, cioè l’arancia amara, è stato poco utilizzato in ambito alimentare a causa del forte sapore acre dei suoi frutti. Tuttavia, i frutti maturi vengono consumati in Iran mentre in Messico i frutti freschi vengono talvolta mangiati conditi con sale e chili. La buccia fresca del frutto (arancia) è spesso utilizzata nella preparazione di marmellate, la buccia essiccata invece è utilizzata per aromatizzare alcune birre (come la belga Orange Muscat) e liquori (Curaçao, Cointreau etc.). I fiori vengono utilizzati per la preparazione di tè mentre l’olio essenziale estratto dagli stessi fiori viene utilizzato nella preparazione di profumi. L’utilizzo più frequente e storicamente più importante della pianta è tuttavia quello che la vede coinvolta nell’ambito della medicina tradizionale. La medicina erboristica asiatica riconosce le proprietà adjuvanti del frutto immaturo essiccato (Zhi-schi in cinese, Kijitsu in giapponese) nel trattamento dei problemi del tratto digerente. Anche la medicina tradizionale occidentale utilizza il *Citrus aurantium* per stimolare l’appetito e la secrezione gastrica⁽³⁾.

Uso attuale

All’utilizzo storico del *Citrus aurantium* in ambito culinario o medico si è aggiunto l’uso della pianta negli integratori alimentari al fine di promuovere la riduzione del peso corporeo. Un recente annuncio della Food and Drug Administration (FDA) americana circa la messa al bando dei prodotti a base di *Ephedra sinica*, ha determinato un grande fermento ed interesse, da parte dei media statunitensi, attorno agli integratori alimentari cosiddetti “ephedra-free”. I prodotti commercializzati come “ephedra-free” contengono una vasta gamma di miscele erboristiche, nella maggior parte dei casi a base di caffeina (per esempio, estratto di tè verde [*Camelia sinensis*], guaranà [*Paullinia cupana*], cola nut [*Cola nitida*], yerba mate [*Ilex paraguariensis*]) ma sono quelli a base di arancia amara (contenenti sinefrina) ad aver attirato maggiormente l’attenzione della FDA, che ha posto in osservazione i prodotti a base di *Citrus aurantium*⁽⁶⁾. È altresì noto come la maggior parte degli integratori contenga in realtà miscele od estratti di diverse piante: non è infrequente dunque trovare integratori a base, per esempio, di caffeina e sinefrina, i cui effetti sinergici sono poi difficilmente valutabili. Gli integratori alimentari utilizzati per perdere peso contengono mediamente 100-200 mg di estratto di arancia amara (*Citrus aurantium*), che forniscono 10-40 mg di sinefrina per dose. Un estratto puro può contenere sino al 95% di sinefrina. Gli estratti utilizzati nella maggior parte degli integratori alimentari oggi utilizzati per perdere peso contengono una quantità di sinefrina maggiore rispetto a quella degli estratti del frutto secco o della buccia utilizzati nell’ambito della medicina tradizionale⁽⁷⁾.

Legislazione

In Italia la Circolare n. 3 del 18 luglio 2002, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 188 del 12/08/2002, riporta avvertenze specifiche per prodotti contenenti alcuni ingredienti vegetali. Riguardo il *Citrus aurantium* la circolare recita: «l’apporto giornaliero di sinefrina con le quantità d’uso indicate non deve superare i 30 mg, corrispondenti a circa 800 mg di *Citrus aurantium* con un titolo del 4% di tale sostanza. Avvertenze: non superare la dose giornaliera consigliata. In presenza di cardiovasculopatie e/o ipertensione, prima di assumere il prodotto, consultare il medico. Si sconsiglia l’uso in gravidanza, durante l’allattamento e al di sotto dei 12 anni»⁽⁸⁾. Il Ministero della Salute ha inserito il *Citrus aurantium* nell’elenco degli estratti vegetali ammessi negli integratori alimentari⁽⁹⁾.

La vendita di prodotti per perdere peso contenenti *Citrus aurantium* o sinefrina non è autorizzata in Canada⁽¹⁰⁾. Negli Stati Uniti il *Citrus aurantium* (bitter orange) è inserito nel Poisonous Plants Database (PPD), tuttavia la FDA ha solo proposto, ma non definito, la proibizione della vendita dei prodotti contenenti estratti di pianta o sinefrina. L’olio estratto dalla buccia, i fiori e le foglie sono altresì inseriti nel database americano degli additivi alimentari (EAFUS, o “Everything Added to Food in the United States”), un inventario di tutto ciò che negli Stati Uniti viene aggiunto al cibo in qualità di additivo. Nel succo d’arancia concentrato, il volume di succo d’arancia amara non può eccedere il 5%.

Proprietà farmaco-tossicologiche

I principali componenti presenti negli estratti di *Citrus aurantium* sono la *p*-sinefrina e la *p*-octopamina, due sostanze prodotte anche nei vertebrati. La sinefrina è un simpaticomimetico, agonista dei recettori α -1 adrenergici⁽¹¹⁾ in grado di stimolare il sistema nervoso simpatico dando luogo alla caratteristica risposta del “combatti o fuggi” (fight or flight). Sia la sinefrina che l’octopamina endogene, sembrano essere coinvolte nella fisiopatologia dell’emicrania⁽¹²⁾.

A livello periferico la sinefrina, attraverso la stimolazione dei recettori α -1 adrenergici, produce vasocostrizione ed incremento della pressione sanguigna⁽¹³⁾.

Negli Stati Uniti il composto viene utilizzato come decongestionante nasale e come vasocostrittore mentre in Europa si usa per il trattamento dell’asma e dell’ipotensione. Test clinici hanno dimostrato che la somministrazione endovenosa di sinefrina alla velocità di 4 mg/min in volontari sani, incrementa la pressione sistolica e la pressione arteriosa media, diminuisce la resistenza vascolare periferica ma non influenza la pressione diastolica e la frequenza cardiaca⁽⁷⁾.

Gli estratti di arancio amaro e la sinefrina rientrano nella composizione di numerose preparazioni dimagranti. Tale uso viene giustificato dall’effetto agonista che la sinefrina esercita sui recettori β -3 adrenergici, la stimolazione dei quali potrebbe essere correlata ad un’attività lipolitica.

Gli effetti farmacologici della sinefrina sono strettamente correlati alla dose, alla forma isomerica ed alla via di somministrazione. Una volta assorbita a livello sistemico l’emivita della molecola è di circa 2 ore e la sua eliminazione avviene soprattutto attraverso le urine; una parte della sostanza viene eliminata in forma immodificata, la restante parte viene trasformata in acido *p*-idrossimandelico, il principale metabolita eliminato con le urine⁽⁵⁾.

L’octopamina è il secondo componente più importante del *Citrus aurantium*. È considerata, tra gli analoghi delle catecolamine, la sostanza con maggiore affinità per i recettori β -3 adrenergici. L’octopamina stimola *in vitro* la lipolisi ed il consumo di ossigeno negli adipociti di ratto e di cane mentre è molto meno attiva sulle cellule umane⁽¹⁴⁾.

Si pensa che l’octopamina, naturalmente presente in modeste concentrazioni nel sistema nervoso centrale dei vertebrati, possa essere un sottoprodotto metabolico delle catecolamine. Nel ratto, *m*- e *p*-octopamina sono presenti in eguale concentrazione nel cuore, nel fegato e nella milza. Nei reni, nell’intestino, nella vescica e nei polmoni la *m*-octopamina è invece più abbondante rispetto alla *p*-octopamina.

I principali metaboliti urinari dell’octopamina sono l’acido *o*-idrossimandelico, l’acido *p*-idrossimandelico e l’acido *m*-idrossimandelico⁽⁵⁾.

Studi sui topi hanno dimostrato una possibile azione protettiva dell’esperidina - da ricondurre alle sue proprietà antiossidanti - dall’azione tossica esercitata dal benzopirene a livello testicolare⁽¹⁵⁾.

Tossicità

I valori di tossicità acuta in modello animale per l’octopamina e la sinefrina sono riportati in Tabella 2.

Nel ratto la somministrazione di estratti standardizzati di arancio amaro contenenti concentrazioni differenti di sinefrina (4 e 6%) può causare la morte a causa dell’insorgenza di aritmie ventricolari associate ad allargamento del complesso QRS nell’elettrocardiogramma⁽¹⁶⁾.

Nel topo la tossicità acuta dopo somministrazione orale di un estratto di *Citrus aurantium* (2,5% di *p*-sinefrina) alla dose di 300-5000 mg/kg è caratterizzata da riduzione dell’attività locomotoria. Sempre nel topo la somministrazione orale acuta di *p*-sinefrina alla dose di 150-2000 mg/kg provoca riduzione dell’attività locomotoria, salivazione, piloerezione, esoftalmo. Tali effetti sono stati collegati a stimolazione del sistema adrenergico⁽¹⁷⁾.

Tabella 2. Valori di tossicità acuta in modello animale per octopamina e sinefrina⁽⁷⁾.

Modalità di somministrazione	Specie	DL _o /DL ₅₀ /TDLo
<i>(±)-p-octopamina [104-14-3]</i>		
s.c.	topo	DL ₅₀ = 2070 mg/kg (13,51 mmol/kg)
i.p.		DL ₅₀ = 600 mg/kg (3,92 mmol/kg)
i.v.		DL ₅₀ = 75 mg/kg (0,49 mmol/kg)
i.c.		DL ₅₀ = 2100 mg/kg (13,71 mmol/kg)
Orale		DL ₅₀ = 4200 mg/kg (27,42 mmol/kg)
s.c.	ratto	DL ₅₀ = 350 mg/kg (2,28 mmol/kg)
i.p.		DL ₅₀ = 1350 mg/kg (8,813 mmol/kg)
Orale		DL ₅₀ = 1240 mg/kg (1,31 mmol/kg)
i.v.	cavia	DLLo = 200 mg/kg (1,31 mmol/kg)
<i>(±)-p-sinefrina [94-07-5]</i>		
s.c.	topo	DLLo = 1500 mg/kg (8,971 mmol/kg)
	ratto	DLLo = 1500 mg/kg (8,971 mmol/kg)
i.p.	topo	DL ₅₀ = 1000 mg/kg (5,981 mmol/kg)
i.v.	topo	DL ₅₀ = 270 mg/kg (1,61 mmol/kg)
	coniglio	DLLo = 150 mg/kg (0,897 mmol/kg)
<i>(S)-(+)-p-sinefrina [532-80-9]</i>		
s.c.	topo	DL _o = 700 mg/kg (4,19 mmol/kg)
Orale	topo	TDLo = 1 mg/kg (6 µmol/kg)
<i>(±)-p-sinefrina [5985-28-4]</i>		
s.c.	topo	DL _o = 400 mg/kg (1,96 mmol/kg)
	ratto	DL _o = 320 mg/kg (1,57 mmol/kg)
	cavia	DL _o = 500 mg/kg (2,45 mmol/kg)

i.c. = intracerebrale; i.p. = intraperitoneale; i.v. = intravenosa; DL₅₀ = dose letale per il 50% degli animali testati; DL_o = minima dose letale; s.c. = sottocutaneo; TDLo = minima dose tossica per vie di somministrazione diverse dalle precedenti, per un lungo periodo di tempo e che ha dimostrato di generare effetti carcinogenici, teratogeni in animali o nell'uomo, o di produrre alcuni effetti tossici nell'essere umano.

Effetti avversi

Negli Stati Uniti, a causa dell'effetto vasoconstrictore esercitato dalla sinefrina, l'FDA ha stabilito che negli spray usati come decongestionanti nasali venga apposta l'avvertenza: "Utilizzare il prodotto alle dosi previste e per non più di tre giorni". Gli effetti avversi che sono stati associati all'uso di tali preparazioni sono tachicardia, aumento della pressione sanguigna, insonnia, nervosismo, tremori, cefalea e difficoltà nella minzione. L'autorità regolatoria FDA consiglia nel caso si sia affetti da disturbi cardiaci, ipertensione e/o problemi urinari di consultare un medico prima di assumere decongestionanti nasali contenenti *sinefrina*. Viene anche sconsigliata l'associazione di decongestionanti nasali con altri farmaci dotati degli stessi effetti secondari al fine di evitare l'insorgenza di complicanze pericolose.

I prodotti dimagranti a base di *Citrus aurantium* o di sinefrina possono provocare effetti avversi cardiovascolari gravi, caratterizzati da tachicardia, arresto cardiaco, fibrillazione e collasso.

Dal 1° Gennaio 1998 al 24 Febbraio 2004, l'Health Canada (Ministero della Salute Canadese) ha ricevuto 16 segnalazioni di eventi avversi, a carico dell'apparato cardiovascolare, in soggetti che avevano assunto prodotti a base di arancio amaro o di sinefrina. Tutti i casi segnalati erano di notevole gravità. In sette dei suddetti casi gli integratori incriminati contenevano anche caffeina ed in otto casi era presente anche efedrina. In un solo caso si è trattato di un paziente che aveva assunto prodotti a base di arancio amaro privi di caffeina o efedrina. In due casi si è verificato il decesso del paziente.

Le informazioni sul quantitativo e sulla composizione della miscela assunta erano insufficienti; pertanto, sulla base di queste segnalazioni, non è stato possibile valutare con certezza la pericolosità della sinefrina o del *Citrus aurantium*⁽¹⁸⁾.

In letteratura sono riportati vari casi di segnalazioni di effetti avversi associati all'uso di integratori a base di arancio amaro o di sinefrina.

In un caso viene documentato, in una donna di 55 anni, un ricovero in regime di pronto soccorso a causa di un infarto insorto in seguito all'assunzione di un prodotto dimagrante a base di arancio amaro e di caffeina⁽¹⁹⁾. Un altro caso si riferisce, invece, ad un paziente di 38 anni ricoverato a causa di un ictus ischemico insorto a seguito dell'assunzione di prodotti dietetici contenenti sinefrina⁽²⁰⁾.

Infine si segnala il caso di una ragazza di 22 anni che, in seguito all'assunzione di un prodotto a base di *Citrus aurantium*, ha manifestato una sincope da sforzo con prolungamento dell'intervallo QT nel tracciato elettrocardiografico⁽²¹⁾.

Tuttavia, è necessario sottolineare che in nessuno dei casi sopradescritti è stato determinato con certezza il rapporto di causalità tra l'assunzione di estratti di *Citrus aurantium* e l'insorgenza degli effetti avversi⁽²²⁾.

Negli Stati Uniti, a seguito della messa al bando dell'*Ephedra sinica* negli integratori alimentari, la FDA ha focalizzato la sua attenzione sui preparati a base di *Citrus aurantium*, divenuto componente di elezione, al posto dell'*Ephedra sinica*, nei prodotti utilizzati per perdere peso. Le segnalazioni di reazioni avverse correlate all'uso di *Citrus aurantium* sono state contestate in una contro-analisi operata dall'American Herbal Products Association (AHPA), l'ente che negli Stati Uniti rappresenta le industrie erboristiche⁽²³⁾.

Interazioni farmacologiche

In vitro l'arancio amaro, per la presenza di furanocumarine, è in grado di inibire l'isoforma CYP3A4 del citocromo P-450 e può pertanto interagire con numerosi farmaci metabolizzati da tale sistema⁽²⁴⁾.

Interazioni farmacologiche sono state osservate in particolare con midazolam e sesquinarvir⁽²⁵⁾. Studi sugli animali hanno dimostrato che il succo d'arancia può inibire il metabolismo della ciclosporina⁽²⁶⁾.

Nell'uomo gli estratti di arancio amaro possono incrementare la biodisponibilità del calcio-antagonista felodipina⁽²⁵⁾.

L'associazione tra sinefrina e inibitori delle MAO può causare l'insorgenza di una grave ipertensione.

Infine, associando la sinefrina a fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina o pseudoefedrina si può verificare un incremento degli effetti simpaticomimetici indotti da tali farmaci.

Effetti in gravidanza

Non ci sono dati in letteratura circa l'uso in gravidanza e/o durante l'allattamento.

Determinazioni Analitiche

Sono descritte in letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi del *Citrus aurantium* nel sangue⁽²⁷⁾, nell'urina⁽²⁸⁾, negli integratori alimentari⁽²⁹⁾ e nei frutti freschi ed essiccati della pianta⁽⁴⁾. La metodologia impiegata per l'analisi dei principi attivi del *Citrus aurantium* negli integratori alimentari prevede l'utilizzo di un gas cromatografo associato ad uno spettrometro di massa⁽²⁹⁾, mentre i principi attivi nei frutti vengono determinati mediante un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrofotometro ad assorbimento di luce ultravioletta⁽⁴⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione della sinefrina nell'urina dopo somministrazione di *Citrus aurantium*

(tratto da: KUSU F, MATZUMOTO K, ARAI K, TAKAMURA K. Determination of synephrine enantiomers in food and conjugated synephrine in urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. Anal Biochem. 1996; 235: 191-194)⁽²⁸⁾.

L'analisi viene eseguita su campioni di urina mediante un cromatografo liquido accoppiato ad un rivelatore elettrochimico.

Estrazione del campione

1 ml di urina acidificata a pH 1-2 con acido cloridrico 6 N viene idrolizzata mantenendola a 100°C per 15 minuti. Dopo l'idrolisi, il pH viene portato a 9, 1 ml di urina viene caricata su una colonnina Extrelut e la sinefrina eluita con 5 ml di acetato di etile contenente il 2% di n-butanolo. Questa operazione viene ripetuta due volte. La fase organica viene portata a secco e il residuo ripreso con 225 µl di acqua e 25 µl di *l*-fenilefedrina, usata come standard interno. 5 µl della soluzione vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Sumichiral OA-6000 (150 x 4,6 mm x 5 µm)

Fase mobile: soluzione acquosa contenente 1 mM rame(II) e 20 mM di ammonio acetato pH 6,4

Modalità di separazione: isocratica

Flusso: 1,5 ml/min

Rivelatore: elettrochimico EDP-1

Potenziale cella elettrochimica: 1,0 V

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

***l*-sinefrina:** 9,0 minuti

***d*-sinefrina:** 13,5 minuti

***l*-fenilefedrina (standard interno):** 17,0 minuti

Standard

Lo standard di *d,l*-sinefrina utilizzato nelle analisi si può acquistare presso la ditta Sigma-Aldrich (Milano, Italia).

Lo standard interno si può acquistare presso la ditta Tokyo kasei Koyo (Tokyo, Giappone).

Curva di calibrazione

Non viene riportata la creazione di una curva di calibrazione in urina. Il metodo risulta lineare in un range di 1,0-500 pmoli di sinefrina iniettate nella strumentazione.

Risultati

Gli autori riportano i tempi di escrezione della sinefrina in urina dopo la somministrazione di 240-275 grammi di polpa di *Citrus aurantium*. La massima escrezione di sinefrina si osserva dopo 2-3 ore dalla somministrazione. A 16 ore dalla somministrazione, la sinefrina non è più determinabile in urina.

Bibliografia

1. FOUGH-BERMAN A, MYERS A. Citrus aurantium, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. Exp Biol Med. 2004; 229: 698-704.
2. ALLISON DB, CUTTER G, POEHLMAN ET, MOORE DR, BARNES S. Exactly which synephrine alkaloids does Citrus aurantium (bitter orange) contain? Int J Obes. 2005; 29: 443-446
3. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10th Ed. Merck & Co., Inc. 1983: 971.

4. PELLATI F, BEVENUTI S, MELEAGRI M, FIRENZUOLI F. Determination of adrenergic agonists from extracts and herbal products of *Citrus aurantium* L. var. *amara* by LC. *J Pharmacol Anal.* 2002; 29: 1113-1119.
5. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10th Ed. Merck & Co., Inc. 1983: 1295.
6. BLUMENTHAL M. Bitter orange peel and synephrine. Part 1 WholeFoods 2004 and Part 2. WholeFoods 2005. ©American Botanical Council.
7. NTP. Bitter orange (*Citrus aurantium* var. *amara*). Extracts and constituents (\pm)-p-synephrine [CAS No.94-07-5] and (\pm)-p-octopamine [CAS No. 104-14-3]. Review of toxicological literature. National Toxicology Program. Jun 2004.
8. ITALIA. Circolare n.3, 18 luglio 2002. Applicazione della procedura di notifica di etichetta di cui all'art.7 del Decreto legislativo n.111/1992, ai prodotti a base di piante e derivati aventi finalità salutistiche. *Gazzetta Ufficiale* n. 188, 12 agosto 2002.
9. L'elenco delle piante e degli estratti vegetali ammessi negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
10. HEALTH CANADA Products containing bitter orange or synephrine: suspected cardiovascular adverse reactions. *Canadian Adverse reaction newsletter* 2004; 14: 3-4.
11. HOFFMAN BB, TAYLOR P. Neurotransmission. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001: 115-153.
12. D'ANDREA G, TERRAZZINO S, FORTIN D, COCCO P, BALBI T, LEON A. Elusive amines and primary headaches: historical background and prospectives. *Neurol Sci.* 2003; 24: S65-S67.
13. PENZAK SR, JANN MW, COLD JA, HON YY, DESAI HD, GURLEY BJ. Seville (sour) orange juice: synephrine content and cardiovascular effects in normotensive adults. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41: 1059-1063.
14. CARPENE C, GALITZKY J, FONTANA E, ATGIE C, LAFONTAN M, BERLAN M. Selective activation of beta3-adrenoceptors by octopamine: comparative studies in mammalian fat cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1999; 359: 310-321.
15. ARAFA HM, ALY HA, ABD-ELLAH MF, EL-REFAEY HM. Hesperidin attenuates benzo[alpha] pyrene-induced testicular toxicity in rats via regulation of oxidant/antioxidant balance. *Toxicol Ind Health.* 2009; 25: 417-427.
16. CALAPAI G, FIRENZUOLI F, SAITTA A. Antiobesity and cardiovascular toxic effects of *Citrus aurantium* extracts in the rat: a preliminary report. *Fitoterapia.* 1999; 70: 586-592.
17. ARBO MD, LARENTIS ER, LINCK VM, ABOY AL, PIMENTEL AL, HENRIQUES AT, DALLEGRAVE E, GARCIA SC, LEAL MB, LIMBERGER RP. Concentrations of p-synephrine in fruits and leaves of *Citrus* species (Rutaceae) and the acute toxicity testing of *Citrus aurantium* extract and p-synephrine. *Food Chem Toxicol.* 2008 Aug; 46: 2770-2775.
18. JORDAN S., MURTY M., PILON K. Products containing bitter orange or synephrine: suspected cardiovascular adverse reactions. *CMAJ.* 2004 Oct 12; 171: 993-4.
19. NYKAMP DL, FACKIH MN, COMPTON AL. Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 812-816.
20. BOUCHARD NC, HOWLAND MA, GRELLER HA, HOFFMAN RS, NELSON LS. Ischemic stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 541-545.
21. NASIR JM, DURNING SJ, FERGUSON M, BAROLD HS, HAIGNEY MC. Exercise-induced syncope associated with QT prolongation and ephedra free Xenadrine. *Mayo Clinic Proc.* 2004; 79: 1059-62.
22. HALLER CA, BENEWITZ NL, JACOB P 3rd. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *Am J Med.* 2005; 118: 998-1003.
23. MCGUFFIN M. FDA spins numbers on bitter orange AERs: AHPA analysis finds only 1 actual report associated with bitter orange. *AHPA Report* 2004; 19: 2-4.
24. GUO L, TANIGUCHI M, CHEN Q et al: Inhibitory potential of herbal medicines on human cytochrome P450-mediated oxidation: Properties of Umbelliferous or *Citrus* crude drugs and their relative prescriptions. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85: 399-408.
25. MALHOTRA S, BAILEY D, PAINE M et al: Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 14-23.
26. HOU YC, HSIU SL, TSAO CW et al: Acute intoxication of cyclosporin caused by coadministration of decoctions of the fruits of *Citrus aurantium* and the Pericarps of *Citrus grandis*. *Planta Med* 2000; 66: 653-655.
27. BEYER J, PETERS FT, KRAEMER T, MAURER HH. Detection and validated quantification of nine herbal phenalkylamines and methcathinone in human blood plasma by LC-MS/MS with electrospray ionization. *J Mass Spectrom.* 2007; 42: 150-160.
28. KUSU F, MATZUMOTO K, ARAI K, TAKAMURA K. Determination of synephrine enantiomers in food and conjugated synephrine in urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Anal Biochem.* 1996; 235: 191-194.
29. MARCHEI E, PICHINI S, PACIFICI R, PELLEGRINI M, ZUCCARO P. A rapid and simple procedure for the determination of synephrine in dietary supplements by gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 2006; 41: 1468-1472.

Datura stramonium

(erba del diavolo)



Nome: *Datura stramonium*

Famiglia: *Solanaceae*

Genere: *Datura* L.

Specie: *Datura stramonium* L.

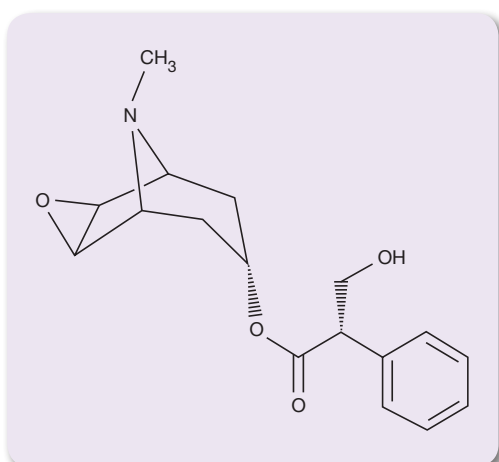
Sinonimi: erba del diavolo, erba delle streghe

Provenienza: lo stramonio cresce nelle regioni sub-tropicali e nei climi temperati ed è diffuso in America, Asia e Europa. La sua origine è incerta. In Italia, questa specie si trova naturalizzata in tutte le regioni, dalle pianure alle zone sub-montane, dove cresce sporadica nei terreni incolti, vicino ai ruderi e nei margini delle strade

Principi attivi: alcaloidi tropanici (prevalentemente *l*-iosciamina, la miscela racemica atropina (*d,l*-iosciamina) che si forma nell'essiccamento della pianta, e scopolamina)

Gli alcaloidi tropanici si riscontrano soprattutto nelle piante appartenenti ai generi *Atropa*, *Datura* e *Duboisia*⁽¹⁾. La letteratura riporta che la iosciamina è l'alcaloide principale di *Datura stramonium*⁽¹⁻³⁾. Le foglie contengono da 0,2 a 0,45% di alcaloidi totali (peso secco), mentre i semi approssimativamente lo 0,2-1,2%^(1,4). La iosciamina, e la sua miscela racemica atropina (*d,l*-iosciamina) e scopolamina⁽³⁾, sono tra i principali alcaloidi naturali di interesse in campo medico. L'atropina non è presente nella pianta fresca, ma si forma per racemizzazione durante l'essiccamento, in particolare per azione delle alte temperature⁽⁴⁾. Classificati come anticolinergici, tali alcaloidi sono ampiamente utilizzati in ambito oculistico per indurre midriasi e come antispastici ed agenti preanestetici. Gli alcaloidi di origine naturale vengono utilizzati come modello per la sintesi di alcaloidi artificiali dotati di maggior efficacia e/o minor tossicità⁽⁵⁾. L'omoatropina, ad esempio,⁽⁶⁾ è preparata sinteticamente dall'esterificazione dell'acido mandelico con la 3 α -tropina. I suoi effetti sono sovrapponibili a quelli dell'atropina sebbene siano dieci volte meno pronunciati. Iosciamina e scopolamina, le cui azioni periferiche anticolinergiche sono qualitativamente identiche, si differenziano invece nettamente nei riguardi dell'azione sul sistema nervoso centrale. A questo livello, atropina e *l*-iosciamina inducono evidenti modifiche solo a dosi tossiche, per le quali si manifesta uno stato di forte eccitazione corticale. La scopolamina ha invece nell'uomo un effetto sedativo e narcotico molto potente⁽⁴⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi⁽⁷⁾



Nome: scopolamina.

Formula Molecolare: C₁₇H₂₁NO₄ (peso molecolare = 303,4).

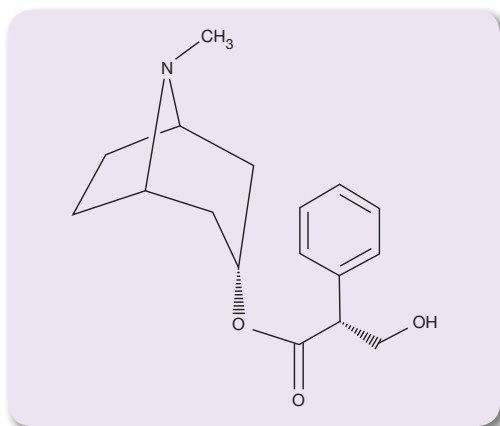
Nome sistematico: acido [7(S)-(1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)]- α -(idrossimetil)benzenacetico 9-metil-3-ossa-9-azatriciclo-[3.3.1.0_{2,4}]non-7-il-estere.

Numero di registro CAS: 51-34-3.

Punto di fusione: 59°C.

UVmax: 246, 252, 258 nm.

Solubilità: solubile in acqua calda, alcool, etere, cloroformio, acetone.



Nome: iosciamina.

Formula Molecolare: $C_{17}H_{23}NO_3$ (peso molecolare = 289,4).

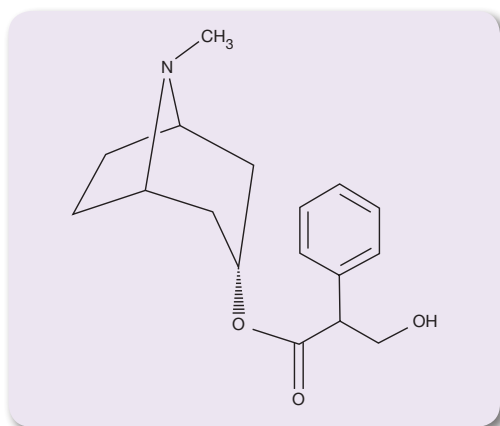
Nome sistematico: α -(idrossimetil)-, (3-endo)-8-metil-8-azabicyclo (3.2.1)ott-3-il, estere, (αS)-acido benzenacetico.

Numero di registro CAS: 101-31-5.

Punto di fusione: 108,5°C.

UVmax: 258 nm (alcol metilico).

Solubilità: solubile in alcol e acidi diluiti.



Nome: atropina.

Formula Molecolare: $C_{17}H_{23}NO_3$ (peso molecolare = 289,4).

Nome sistematico: (1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il] 3-idrossi-2-fenilpropanoato).

Numero di registro CAS: 51-55-8.

Punto di fusione: 108,5°C.

UVmax: 258 nm (alcol metilico).

Solubilità: solubile in alcol ed acidi.

Uso storico

Il nome *Datura* deriva da quello di un veleno, il *dhât*, preparato in India da dature indigene. Le piante del genere *Datura* erano note in passato presso gli arabi, i greci, gli indiani e le popolazioni del centro America, ma servivano solo per preparare pozioni inebrianti e narcotiche, e non a scopi terapeutici. Nei testi dell'antica medicina europea non se ne trova notizia. Nell'uso medico la pianta entrò solo verso la fine del 1700⁽⁴⁾. I suoi semi erano utilizzati dai maghi per le proprietà narcotiche, per le visioni fantastiche che provocavano e per il presunto potere afrodisiaco. Insieme alla belladonna ed al giusquiamo, lo stramonio contribuiva all'effetto aberrante d'intossicazione che si manifestava nei sabba, incontri fra streghe riportati nel *Malleus Maleficarum* (trad. *Il martello delle streghe*) redatto nel 1486 dai frati domenicani Jacob Sprenger e Heinrich Institor Kramer e nel *Compendium maleficarum* di Francesco Mario Guazzo del 1608.

Uso attuale

Lo stramonio viene chiamato anche "erba delle streghe" perché nel Medioevo si pensava che le sue proprietà di provocare visioni allucinogene fossero utilizzate dalle streghe nelle pozioni durante i sabba. Attrae la curiosità di persone alla ricerca di emozioni simili a quelle regalate dai funghi allucinogeni diffusi nel Centro e nel Sud America e tenta gli adepti delle sette religiose e sataniche. È pratica sempre più frequente, fra i giovani in cerca di forti sensazioni, fumare le foglie di stramonio o mangiarne i fiori o i semi per sperimentare gli effetti allucinogeni da essi provocati. Tale pratica è molto pericolosa e a volte le conseguenze negative rimangono per tutta la vita.

Legislazione

In Italia nè la scopolamina, nè la iosciamina, nè l'atropina, nè l'intera pianta o parti di essa sono inseriti nella Tabella I di cui all'articolo 14 della legge 309/90. In Norvegia ed in Inghilterra la *Datura stramonium* può essere legalmente comprata, venduta e posseduta. Nè in Canada nè negli Stati Uniti lo stramonio è sottoposto a controllo. Ciò significa che è legale coltivare, comprare, possedere ogni parte della pianta o i suoi estratti.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La iosciamina è un anticolinergico, in particolare un antimuscarinico, che agisce bloccando l'azione dell'acetilcolina a livello del sistema nervoso parasimpatico (muscolatura liscia) e a livello del sistema nervoso centrale. Questo antagonismo incide prevalentemente sugli effetti di tipo muscarinico (meno su quelli di tipo nicotinico, a livello dei gangli e dei terminali neuromuscolari), provocando effetti parasimpaticolitici:

- 1) effetto spasmolitico (muscolatura liscia);
- 2) midriasi e paralisi dell'accommodazione visiva;
- 3) diminuzione dell'attività escretiva delle ghiandole esocrine;
- 4) tachicardia;
- 5) effetti antiemetici.

L'atropina è la miscela racemica della *d,l*-iosciamina, ma solo l'isomero levogiro (*l*) è farmacologicamente attivo con una potenza che è di circa due volte quella dell'atropina. La sua azione e/o utilizzo sono i medesimi degli antimuscarinici in generale, ad eccezione del fatto che la iosciamina, diversamente dall'atropina, non viene utilizzata in ambito oftalmologico: essa è impiegata quasi esclusivamente come farmaco antispastico^(9,10).

Circa l'80-90% di una dose di atropina è escreta nelle urine nelle 24 ore: il 50% come molecola immodificata, il 2% come acido tropico e tropina, e circa il 30% come metaboliti non identificati⁽¹¹⁾.

L'atropina è il trattamento generico utilizzato contro l'intossicazione da gas nervini. Il loro effetto tossico, spesso letale, si basa sull'inattivazione transitoria (gli agenti più datati), o irreversibile (i composti di più recente introduzione), dell'enzima acetilcolinesterasi, che degrada l'acetilcolina. L'atropina antagonizzando a livello di recettore colinergico l'effetto dell'acetilcolina limita gli effetti dell'avvelenamento da gas nervino ed è in grado di salvare la vita agli intossicati. Per questa ragione i militari che operano in ambienti potenzialmente a rischio di contaminazione con gas nervini ricevono in dotazione siringhe di atropina per l'autosomministrazione immediata.

La scopolamina è il nome comune dato alla (-)-ioscina, alcaloide naturale di *Datura stramonium*. La scopolamina è, al pari della iosciamina, un anticolinergico, per cui la sua azione è di competitore (antagonista) dell'acetilcolina a livello dei recettori muscarinici. La scopolamina sembrerebbe in grado di correggere degli squilibri di acetilcolina e noradrenalina che possono verificarsi in alcune malattie motorie⁽¹²⁾.

Una somministrazione orale di 0,9 mg di scopolamina in un individuo sano, fa raggiungere un picco plasmatico di circa 2 ng/ml entro un'ora. La distribuzione della scopolamina nei vari distretti corporei non è ben chiarita. Sembra che si leghi reversibilmente alle proteine plasmatiche e sia in grado di attraversare la barriera emato-encefalica. Inoltre la scopolamina attraversa la placenta e si concentra nel latte materno. Sebbene il destino metabolico ed escretorio della scopolamina non sia totalmente chiarito, si pensa che la molecola sia pressochè totalmente metabolizzata (per coniugazione) nel fegato ed escreta nelle urine⁽¹²⁾.

Tossicità

Gli effetti di un'assunzione incontrollata di *Datura stramonium* possono essere gravi, soprattutto se l'assunzione di questa pianta è combinata con alcolici o psicofarmaci. Dalle allucinazioni si può passare ai deliri, alle convulsioni, a disturbi gravi della vista, fino al coma per anossia cerebrale (scarsa irrorazione sanguigna del cervello) e alla morte.

La dose tossica dell'atropina è molto variabile e dipende dalla sensibilità individuale. Ci sono casi con exitus per dosaggi di 50-100 mg e invece casi di recupero con dosaggi di 1 g. Dosi pari a 10 mg possono essere fatali per i bambini e per gli individui sensibili⁽⁶⁾.

La tossicità indotta dalla scopolamina, caratterizzata da una sindrome anticolinergica classica, deriva solitamente dall'ingestione accidentale o di prodotti adulterati o di piante contenenti la sostanza in questione (come ad esempio la *Datura stramonium*). Le manifestazioni classiche derivanti dall'assunzione di scopolamina includono allucinazioni e incontinenza urinaria⁽¹³⁾. È stato ampiamente dimostrato nel modello animale e nell'uomo un deficit nei processi cognitivi e motori indotto dalla scopolamina, sebbene non sia stato ancora del tutto chiarito quale ruolo svolga l'acetilcolina nei processi mnemonici⁽¹⁴⁾.

Dati relativi alla tossicità acuta della iosciamina ⁽¹⁵⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 95 mg/kg

Nell'uomo - TDLo: 1,471 mg/kg

Nell'uomo la probabile DL dopo somministrazione orale è di 5 mg/Kg ⁽¹⁷⁾

Dati relativi alla tossicità acuta della scopolamina ⁽¹⁶⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 1275 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 1700 mg/kg

Nell'uomo - TDLo dopo somministrazione intramuscolo: 0.004 mg/Kg

Nell'uomo - TDLo dopo somministrazione sottocutanea: 0.002 mg/Kg

Effetti avversi

Effetti avversi derivanti dall'ingestione della pianta includono tachicardia, secchezza delle fauci, pupille dilatate, visione offuscata, allucinazioni, confusione, comportamento aggressivo, difficoltà ad urinare. Una tossicità più grave è stata associata a coma e tremori, sebbene la morte sia rara (Tabella 1) ⁽¹⁸⁾.

Tabella 1. Caratteristiche di 9 pazienti trattati per ingestione di *Datura stramonium* ⁽¹⁸⁾

Caso	Età/ Sesso	Semi	Pressione cardiaca	Frequenza respiratoria	T°	Frequenza	Sintomi	Trattamento	Durata dei sintomi
1	19/M	2 cucchiaini	158/83	105	38.1	20	Pupille dilatate, allucinazioni, confusione	Carbone, monitoraggio; fluidi EV	24
2	14/M	NR	117/63	178	36.7	20	Pupille dilatate 7-8 mm, confusione, allucinazione, ritenzione urinaria monitoraggio	Benzodiazepine aloperidolo, verapamil, fluidi EV,	36 h
3	16/M	NR	131/84	129	38.1	18	Pupille dilatate, pelle arrossata fluidi EV	Carbone, monitoraggio,	48 h
4	18/M	1 capsula	164/70	136	37.8	24	Pupille dilatate, allucinazioni, confusione	Fluidi EV, carbone; benzodiazepine	48 h
5	19/M	1 capsula	122/81	114	36.2	20	Pupille dilatate 4-7 mm, confusione	Carbone, fluidi EV benzodiazepine	48 h
6	19/M	10 semi	128/70	72	36.6	22	Pupille dilatate 5 mm, allucinazioni, confusione	Carbone, fluidi EV	24 h
7	15/F	2-3 semi	138/83	90	36.1	20	Pupille dilatate 7 mm, allucinazioni, confusione	Carbone, fluidi EV; benzodiazepine; lassativo	72 h
8	18/M	NR	113/57	67	36.6	22	Non riportata presenza di midriasi	Fluidi EV	NA
9	16/M	NR	138/83	96	NR	16	Pupille dilatate, confusione	Carbone; fluidi EV	16 h

NR = non riportato; EV = endovena; NA = non ammesso presso il Dipartimento d'Emergenza.

Sono stati documentati alcuni casi di intossicazione da scopolamina indotta dall'associazione della stessa con altre droghe d'abuso (es. eroina). Le manifestazioni di una overdose da tali droghe (apparentemente "tagliate" con la scopolamina) hanno incluso letargia, agitazione, allucinazioni, paranoia, tachicardia, ipertensione moderata, pelle secca, ritenzione urinaria⁽¹²⁾. È stato descritto un caso di intossicazione collettiva di tossicodipendenti nella città di New York a seguito dell'assunzione di eroina tagliata con scopolamina, che manifestavano sintomi di una severa intossicazione anticolinergica.

Il 90% dei soggetti visitati ha avuto necessità di ricovero ospedaliero mentre la metà di essi è stata ricoverata nell'unità di terapia intensiva⁽¹⁵⁾. In letteratura viene altresì documentato un caso di due donne anziane ricoverate in ambiente ospedaliero a causa di sintomi riferibili ad una sindrome anticolinergica (agitazione, confusione, ritenzione urinaria, secchezza delle fauci, midriasi) comparsi dopo circa 3 ore dall'ingestione di semi essiccati di *Datura stramonium*. Le due donne, dopo circa 5 giorni di ricovero durante i quali è stata praticata una terapia farmacologica di tipo conservativo, sono state dimesse con la risoluzione completa della sintomatologia⁽¹⁹⁾.

Un caso di anisocoria (midriasi unilaterale) si è verificato per semplice contatto con i fiori di Angel's Trumpet in un bambino di 11 anni. La midriasi è regredita senza sequele dopo 48 ore dall'esposizione⁽²⁰⁾.

Interazioni farmacologiche

Nel topo, la iosciamina (0.3 mg/kg) previene la salivazione da farmaci colinergici e adrenergici senza influenzare la contemporanea variazione della temperatura corporea. Quando somministrata 30 minuti prima dell'iniezione di un adrenergico sialagogo, non inibisce la salivazione indotta dalla *d*-anfetamina, ma diminuisce la salivazione indotta dall'isoproterenolo bitartrato⁽²¹⁾.

La scopolamina dovrebbe essere usata con attenzione nei pazienti che assumono altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (sedativi, tranquillanti, alcol). Particolare attenzione ai farmaci che possiedono attività anticolinergica, come ad esempio antistaminici, antidepressivi triciclici, rilassanti muscolari⁽²²⁾.

Effetti in gravidanza

Un studio effettuato su embrioni di pollo ha valutato gli effetti di una miscela di scopolamina e iosciamina sullo sviluppo di tali embrioni. Questi sono stati esposti alla miscela in due differenti fasi di sviluppo, ricevendo la stessa attraverso una iniezione nel sacco vitellino. Tale trattamento ha determinato la morte degli embrioni a differenti stadi di crescita, così come lo sviluppo di varie malformazioni. Ciò sembra provare che l'iniezione nel sacco vitellino della miscela scopolamina/iosciamina ha effetti teratogeni sull'animale da esperimento⁽²³⁾.

Per la Food and Drug Administration americana (FDA) la categoria di rischio in gravidanza per quanto riguarda sia la iosciamina che la scopolamina è la C, ovvero non può essere escluso un rischio per la salute del feto in caso di assunzione in gravidanza. Ciò significa che, sebbene manchino studi controllati sull'essere umano, studi effettuati sull'animale hanno mostrato rischi per la salute del feto⁽²³⁾.

Determinazioni Analitiche

Sono presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi della *Datura stramonium* sia in sangue ed urina⁽²⁴⁾ che nelle radici, foglie, semi e rami della pianta^(1,3). Quest'ultime utilizzano per la determinazione dei principi attivi, rispettivamente, un gas cromatografo⁽¹⁾ ed un cromatografo liquido⁽³⁾ accoppiato ad uno spettrometro di massa.

Si rimanda alla monografia della *Brugmansia arborea* per i dettagli analitici della determinazione, in siero ed urina, della scopolamina e della iosciamina, principi attivi comuni alla *Brugmansia* e alla *Datura stramonium*⁽²⁴⁾.

Bibliografia

1. MIRALDI E, MASTIA, FERRI S, BARNI COMPARINI I. Distribution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium*. *Fitoterapia*. 2001; 72: 644-648.
2. LOUNASMAA M, TAMMINEN T, IN: CORDELL GA (Ed.), *The Alkaloids*, vol. 44, Academic Press, New York, 1993, pp. 1-114.

3. STEENKAMP PA, HARDING NM, VAN HEERDEN FR, VAN WYK BE. Fatal Datura poisoning: identification of atropine and scopolamine by high performance liquid chromatography/photodiode array/mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 2004; 145: 31-39.
4. FASSINA G. Lezioni di farmacognosia. Droghe vegetali. Antonio Milani (Ed.), 1974: 265-266.
5. MATEUS L, CHERKAOUI S, CHRISTEN P, VEUTHEY JL. Capillary electrophoresis for the analysis of tropane alkaloids: pharmaceutical and phytochemical applications. *J Pharm Biomed Anal.* 1998; 18: 815-25.
6. Goodman and Gilman's, in: J.G. Hardman, L.E. Limbird (Eds.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., McGraw-Hill, New York, 1995, pp. 141-160.
7. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10th Ed. Merck & Co., Inc. 1983.
8. FOYE WO, LEMKE TL, WILLIAMS DA. Principi di chimica farmaceutica. Ed. Italiana, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova.
9. OSOL A (ed.). *Remington's Pharmaceutical sciences*. 16th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1980, p. 856.
10. WERNER G. Metabolism of tropane alkaloids. V. Enzymic preparation of (+)-hyoscyamine sulfate hydrate. *Arzneim-forsch (1967)*; 17: 1467.
11. Clarke's isolation and identification of drugs. *The pharmaceutical press (ed.)* 1986: 364.
12. American Society of Health System Pharmacists. *AHFS Drug Information 2008*. Bethesda, Maryland 2008, pp.1298-1323.
13. DART RC. (ed). *Medical Toxicology*. Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2004, p. 564.
14. THOMAS E, SNYDER PJ, PIETRZAK RH, JACKSON CE, BEDNAR M, MARUFF P. Specific impairments in visuospatial working and short-term memory following low-dose scopolamine challenge in healthy older adults. *Neuropsychologia* 2008; 46: 2476-2484.
15. HAMILTON RJ, PERRONE J, HOFFMAN R, HENRETIG FM, KARKEVANDIAN EH, MARCUS S, SHIH RD, BLOK B, NORDENHOLZ K. A descriptive study of an epidemic of poisoning caused by heroin adulterated with scopolamine. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000; 38(6): 597-608.
16. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
17. GOSSELIN RE, HODGE HC, SMITH RP, GLEASON MN. *Clinical toxicology of commercial products*. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976, pp. 2-157.
18. DEWITT MS, SWAIN R, GIBSON LB JR. The dangers of jimson weed and its abuse by teenagers in the Kanawha Valley of West Virginia. *W V Med J.* 1997; 93: 182-185.
19. SUK SH, KWAK YT. Toxic encephalopathy after taking dried seeds of *Datura stramonium* in two elderly subjects. *Geriatr Gerontol Int.* 2009; 9: 326-328.
20. ANDREOLA B, PIOVAN A, DA DALI L, FILIPPINI R, CAPPELLETTI E. Unilateral mydriasis due to Angel's trumpet. *Clin Toxicol (Phila).* 2008; 46: 329-31.
21. KOPPANYI T, MALING HM. Salivation in mice as an index of adrenergic activity. II. The effects of atropines and ganglionic blocking agents on adrenergic salivation and temperature responses in mice. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1972; 199: 333-43.
22. Thomson Health care Inc.; *Physicians' Desk Reference* 62 ed., Montvale, NJ 2008, pp. 2192-2193.
23. MAGRAS IN, KOTSAKI-KOVATSI VP, KOVATSI A, ADAMIDOU L. Teratogenic effects of a mixture of scopolamine and hyoscyamine in chick embryos. *Vet Hum Toxicol.* 1993; 35: 434-5.
24. NAMERAA A, YASHIKIA M, HIROSEB Y, YAMAJIC S, TANIC T, KOJIMA T. Quantitative analysis of tropane alkaloids in biological materials by gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 2002; 130: 34-43.

Ephedra sinica

(ma huang)



Nome: *Ephedra sinica*

Famiglia: *Ephedraceae*

Genere: *Ephedra* L.

Specie: *Ephedra sinica* Stapf.

Sinonimi: mao, ma-huang

Provenienza: Asia (Cina, Corea, Giappone)

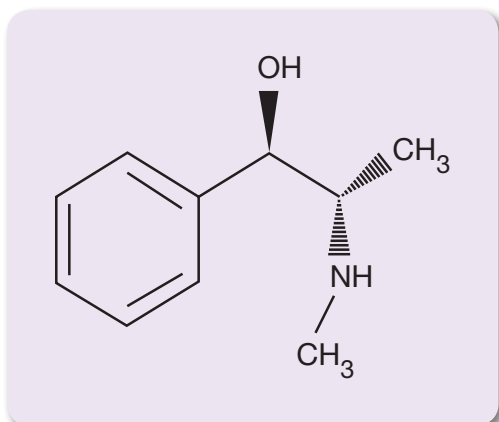
Principi attivi: efedrina, *d*-pseudofedrina, *N*-metilefedrina, *N*-metilpseudofedrina, norpseudofedrina, norefedrina (fenilpropanolamina)

L'efedrina, alcaloide principale della pianta, è un solido cristallino, di colore bianco, dal sapore amaro e dall'odore lievemente aromatico. L'efedrina ed il suo isomero ottico, la pseudofedrina, sono strutturalmente molto simili alla metamfetamina e alla dobutamina. I laboratori clandestini, che sintetizzano illecitamente amfetamina e derivati amfetaminici, utilizzano una semplice deidrogenazione per ottenere metamfetamina a partire dall'efedrina. L'efedrina contiene due atomi di carbonio asimmetrici; solo la *l*-efedrina e l'efedrina racemica sono utilizzate nella pratica clinica.

Le parti aeree delle diverse specie di *Ephedra sinica* contengono percentuali variabili (ma comunque comprese tra lo 0,02% ed il 3,4%) di sei alcaloidi concentrati essenzialmente a livello degli internodi dei fusti. L'efedrina è l'alcaloide presente in quantità dominante (50-85% degli alcaloidi contenuti nell'erba essiccata), seguito dalla *d*-pseudofedrina (~25%) e da minor quantità di norefedrina, norpseudofedrina, metilefedrina, metilpseudofedrina. Sono altresì presenti: glicani (efedrani A-E), oli volatili (limonene, carofillene, fellandrene ed altri); piccole quantità di saponine, catechine e tannini ⁽¹⁾.

La norefedrina è strutturalmente identica alla fenilpropanolamina, una molecola sintetica utilizzata in passato per perdere peso e come decongestionante della mucosa nasale finché diversi studi hanno dimostrato l'aumentato rischio di ictus dopo trattamento con tale sostanza e hanno spinto le industrie farmaceutiche a ritirare volontariamente dal commercio tutti i prodotti a base di fenilpropanolamina. La fenilpropanolamina è una miscela racemica di norefedrina: in realtà l'*Ephedra sinica* contiene solamente l'isomero (-). La fenilpropanolamina sembra avere importanti interazioni a livello farmacodinamico con la caffeina, tanto che la Food and Drug Administration americana ha messo al bando la combinazione tra le due molecole sin dal 1983 ⁽²⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: efedrina.

Formula Molecolare: C₁₀H₁₅NO (peso molecolare = 165,2).

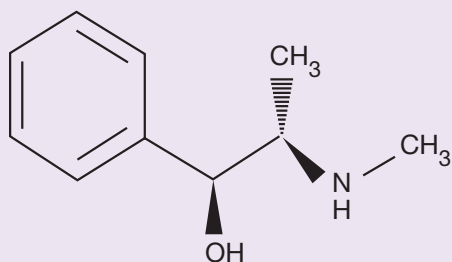
Nome sistematico: (1R,2S)-2-metilammino-1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 299-42-3.

Punto di fusione: 38°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: acqua, alcol, cloroformio, etere, glicerolo, paraffina liquida.



Nome: pseudoefedrina.

Formula Molecolare: $C_{10}H_{15}NO$ (peso molecolare = 165,2).

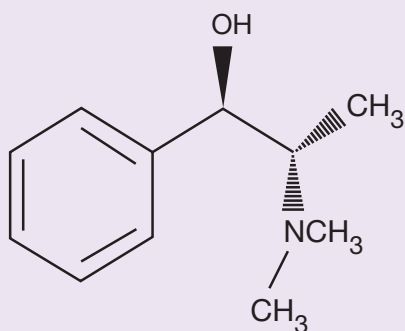
Nome sistematico: (1S,2S)-2-metilammino-1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 90-82-4.

Punto di fusione: 116-119°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: alcol etilico, etere. Parzialmente solubile in acqua.



Nome: metilefedrina.

Formula Molecolare: $C_{11}H_{17}NO$ (peso molecolare = 179,3).

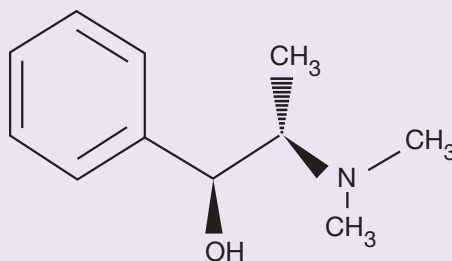
Nome sistematico: (1R,2S)-2-dimetilammino-1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 17605-71-9.

Punto di fusione: 190°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: cloroformio, etere.



Nome: metilpseudoefedrina.

Formula Molecolare: $C_{11}H_{17}NO$ (peso molecolare = 179,3).

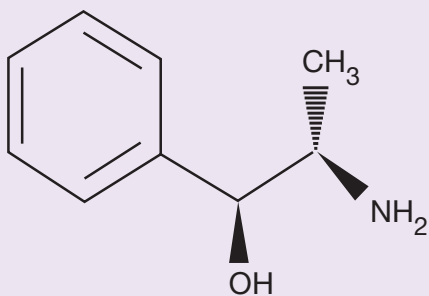
Nome sistematico: (1S,2S)-2-dimetilammino-1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 51018-28-1.

Punto di fusione: 190°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: cloroformio, etere.



Nome: norpseudoefedrina (catina).

Formula Molecolare: $C_9H_{13}NO$ (peso molecolare = 151,2).

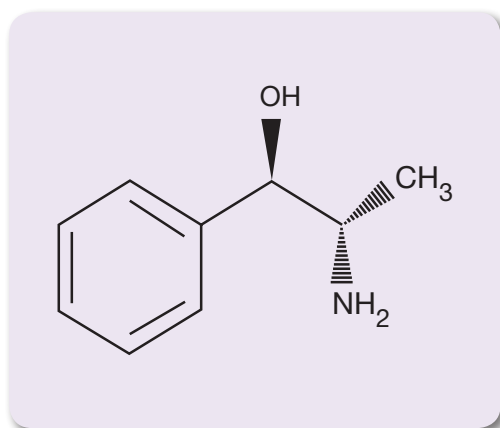
Nome sistematico: (1S,2S)-2-ammino-1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 36393-56-3.

Punto di fusione: 75-78°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: cloroformio, etere.



Nome: norefedrina (fenilpropanolamina).

Formula Molecolare: C₉H₁₃NO (peso molecolare = 151,2).

Nome sistematico: (1R,2S)-2-ammino-1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 14838-15-4.

Punto di fusione: 101°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: alcol, cloroformio, etere.

Uso storico

Il termine cinese Ma-huang potrebbe essere grossolanamente tradotto in italiano come “astringente giallo”, “equiseto giallo” o, ancora, “canapa gialla” (il termine *huang* significa giallo; ma può avere, invece, significati differenti) ed indica in maniera specifica le parti aeree dell’*Ephedra sinica*. La medicina tradizionale cinese riconosce proprietà medicamentose agli steli verdi della pianta, che vengono essiccati, bolliti in acqua calda e somministrati sottoforma di tè. La dose consigliata corrisponde a 1,5-9 gr di decotto d’erba al giorno. Altre tre specie di *Ephedra* sembrano contenere alcaloidi, sebbene non siano riconosciute dalla farmacopea cinese (*Ephedra minuta* Florin, *Ephedra distachya* L., *Ephedra gerardiana* Wall). La *Ephedra gerardiana* viene utilizzata da tempo immemorabile nella medicina tradizionale indiana. Sebbene in passato la Cina abbia rappresentato il maggior produttore di Ma-huang nel mondo, attualmente l’India ed il Pakistan sono riconosciuti tra i principali produttori della pianta⁽¹⁾. In passato l’efedrina, il principio attivo dell’*Ephedra sinica*, è stata utilizzata nel trattamento della sindrome di Stokes-Adams e come stimolante del sistema nervoso centrale nella narcolesia e negli stati depressivi. L’efedrina ed i suoi sali sono stati utilizzati nel trattamento di forme lievi di asma bronchiale e di broncospasmo; attualmente però i broncodilatatori più selettivi (β_2 -stimolanti) ne hanno soppiantato l’uso, in virtù del fatto che l’efedrina è in grado di stimolare anche i recettori α e β_1 adrenergici. L’efedrina è stata anche utilizzata per contrastare l’incontinenza urinaria, sebbene la sua efficacia in questo senso non sia stata chiaramente dimostrata. In effetti l’efedrina causa ritenzione urinaria soprattutto negli uomini con iperplasia prostatica benigna. È stata anche utilizzata nel trattamento dell’ipotensione arteriosa che interviene a seguito di anestesia spinale^(3,4).

Uso attuale

La maggior parte degli integratori alimentari contenenti *Ephedra sinica*, sono commercializzati con l’indicazione di fornire un aiuto per perdere peso o migliorare le prestazioni atletiche di chi l’assume. Spesso tali integratori vengono però venduti in associazione ad altri prodotti contenenti fonti naturali di caffeina (*Paulinia cupana* o guaranà e *Cola nitida* o kolanut) al fine di aumentare gli effetti dell’efedrina e per ottenere una combinazione di droghe definite “eccitanti” da usare ad esempio in discoteca. Un quantitativo tipico di caffeina offerto nei “mix” di erbe varia tra i 40 ed i 200 mg di prodotto⁽²⁾. Si stima che, solo nel 1999, 12 milioni d’individui, negli Stati Uniti, abbiano usato 3 miliardi di dosi d’alcaloidi dell’*Ephedra*⁽⁵⁾.

Negli “Smart-Shop” italiani si commercializzano prodotti a base di *Ephedra* estremamente eterogenei sia per quel che riguarda il contenuto di principio attivo che per l’associazione con altri estratti vegetali contenenti molecole farmacologicamente attive (caffeina, teobromina, teofillina). Molti dei prodotti in commercio contengono associazioni di *Ephedra* e kola nut (caffeina), sida cordifolia (efedrina), guaranà (caffeina), ginseng (ginsenosidi), damiana (damianina), yohimbe (yohimbina). Tali associazioni dovrebbero potenziare gli effetti del singolo componente della miscela. Non a caso, spesso i prodotti erboristici a base di efedrina vengono definiti con il nome generale di “herbal ecstasy”. Il consumo a dosi incontrollate di questi preparati può portare all’assunzione di un quantitativo tale di principio attivo da risultare pericoloso. L’efedrina viene, infatti, largamente utilizzata come simpaticomimetico a scopo voluttuario e, per le sue capacità lipolitiche, nelle diete alimentari soprattutto in associazione con altre sostanze, quali caffeina ed acido acetilsalicilico.

Le preparazioni a base di *Ephedra sinica* vengono pubblicizzate in modo suadente, invitante e rassicurante. Riportiamo a titolo di esempio come viene reclamizzato uno di questi prodotti: «... (omissis)... giudicato dagli utilizzatori smalzati come la miglior herbal ecstasy sul mercato, produce una incredibile ondata di benessere ed energia che pervade tutto il corpo avvolgendolo in una gentile e provocante sensazione di brividi su e giù per la schiena. È il più venduto herbal ecstasy nei Vitamin Store e “Smart Shop” d’Europa. È usato anche da molti salutisti per aiutare la perdita di peso ed aumentare l’energia. (omissis)... è sicuro perché prodotto secondo le rigorose disposizioni delle leggi statunitensi (Food, Drug and Cosmetic Act) ».

Legislazione

In Italia l’efedrina, la pseudoefedrina, la metilefedrina, la metilpseudoefedrina e la norefedrina, come pure l’intera pianta o parti di essa, non sono incluse nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all’articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. È invece inclusa nella Tabella I la norpseudoefedrina (o catina). Il Ministero della Salute ha inserito la pianta erbacea e gli steli dell’*Ephedra sinica* nell’elenco degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari⁽⁶⁾.

L’efedrina, la pseudoefedrina e la norefedrina tuttavia sono inserite nella categoria 1 dell’allegato I per le sostanze classificate di cui al decreto legislativo n. 258 del 12 Aprile 1996 (G.U. 112 del 15/05/1996) che riguarda il recepimento della direttiva 92/109/CEE relativa alla fabbricazione e all’immissione in commercio di talune sostanze impiegate nella fabbricazione illecita di sostanze stupefacenti e psicotrope. Tale allegato è presente nel Testo aggiornato del DPR 309/90 (G.U. n.62 del 15/03/06). L’efedrina, la pseudoefedrina e la metilefedrina sono inserite nella lista dei farmaci, delle sostanze biologicamente o farmacologicamente attive di cui all’articolo 1 della legge n. 376/00: “Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping” pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 294 del 18 dicembre 2000. Tale lista è stata approvata con Decreto Ministeriale del 15 ottobre 2002 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 278 del 27 novembre 2002.

La regolamentazione di tale sostanza è tuttavia disposta di controversie nonostante evidenze scientifiche mostrino pesanti effetti collaterali a carico del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale. Pertanto a causa delle reazioni avverse è possibile asserire che i preparati “erboristici” a base di efedrina possono risultare particolarmente pericolosi in relazione alla possibilità che una sensibilizzazione “non grave” (legata alla suscettibilità individuale nei confronti dell’efedrina) si trasformi, compatibilmente con le condizioni generali del soggetto e con eventuali patologie preesistenti, in patologie più importanti, con esito talvolta fatale⁽⁷⁾.

Recentemente la Food and Drug Administration (FDA), ha affermato che gli integratori contenenti efedrina comportano rischi per la salute a breve e lungo termine. Per tale motivo, la medesima FDA ha deciso di proibire tutti i prodotti che contengano dei derivati dell’efedrina^(8,9).

Inoltre tale sostanza risulta inserita nella lista delle sostanze proibite pubblicata dalla WADA (World Antidoping Agency). Un campione di urine viene giudicato positivo ad un controllo antidoping quando presenta una concentrazione di efedrina e metilefedrina pari o superiore a 10 µg/ml⁽¹⁰⁾.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Le proprietà farmacologiche dell’*Ephedra* sono dovute alla presenza di efedrina, pseudoefedrina ed altri alcaloidi strutturalmente correlati. L’efedrina e la pseudoefedrina sono agenti simpaticomimetici dotati di attività agonista, sia diretta che indiretta, nei confronti dei recettori α e β -adrenergici e stimolanti il sistema nervoso centrale^(11,12).

L’efedrina può essere assunta per via inalatoria (i sali di efedrina sono usati come decongestionanti nasali) e viene assorbita bene attraverso la cute sotto forma di unguento. Gocce di efedrina alla concentrazione di 0.1% applicate agli occhi sono efficaci per il trattamento della congiuntivite allergica. Quando l’efedrina era somministrata per via orale, per i suoi effetti broncodilatatori e decongestionanti, la dose media era di 25-50 mg/kg/die da ripetere se necessario ogni 3-4 ore, con il limite totale quotidiano di 150 mg. La dose pediatrica è di 2-3 mg/kg/die di peso corporeo o 100 mg/m²/die di superficie corporea, suddivise in 4-6 dosi⁽⁸⁾. In caso di somministrazione parenterale, era consigliata la minima dose efficace (12,5-25 mg).

Dopo somministrazione orale l'efedrina viene rapidamente e completamente assorbita a livello intestinale. Una volta assorbito, il composto, che presenta un elevato volume di distribuzione, raggiunge il picco plasmatico dopo un'ora dall'assunzione. L'emivita plasmatica della sostanza varia da 3 a 6 ore a seconda del pH urinario ma i suoi effetti farmacologici perdurano per circa 1 ora. L'efedrina ed i composti ad essa correlati sono lipofili e possono attraversare la barriera emato-encefalica.

Solo una piccola parte di efedrina viene metabolizzata ad opera del fegato; le principali reazioni che la sostanza subisce sono N-demetilazione (8-20%) e deaminazione (4-13%). La maggior quota di efedrina (circa il 53-74%) viene invece escreta in forma immodificata con le urine. L'escrezione urinaria, per la presenza di un amino gruppo ionizzabile, viene favorita dal pH acido delle urine^(4,5,13).

A livello centrale l'efedrina esercita un potente effetto stimolante; ha trovato impiego come ingrediente ad azione anoresizzante contenuto in prodotti dimagranti e per il trattamento della narcolessia e degli stati depressivi⁽⁴⁾.

A livello cardiovascolare determina incremento della forza di contrazione del cuore, aumento dell'output cardiaco e vaso-costrizione periferica con un conseguente aumento sia della pressione sistolica che della diastolica⁽¹⁴⁾.

L'alcaloide, stimolando i recettori adrenergici, induce rilassamento della muscolatura liscia bronchiale, riduzione del tono e della motilità intestinale, rilassamento della parete vescicale e riduzione del tono della muscolatura dell'utero.

È stato dimostrato che l'efedrina e la pseudoefedrina posseggono effetti anti-infiammatori nei confronti dell'edema indotto da carragenina nel topo⁽¹⁵⁾. Inoltre, l'estratto crudo di *Ephedra sinica*, ha mostrato *in vitro* la capacità di inibire la via classica di attivazione del complemento⁽¹⁶⁾.

Sempre *in vitro*, sono stati osservati un effetto antibatterico nei confronti dello *Staphylococcus aureus*⁽¹⁷⁾, un effetto citotossico nei confronti dell'epatoblastoma HepG2 e del neuroblastoma Neuro-2a⁽¹⁸⁾, un blando effetto epatoprotettivo nei confronti della citotossicità indotta dal tetracloruro di carbonio⁽¹⁹⁾.

Tossicità

La DL50 dell'*Ephedra sinica* e dell'efedrina è rispettivamente 5,4 g/kg e 64,9 mg/kg. L'efedrina rappresenta circa il 50-85% della frazione alcaloidea totale presente nell'*Ephedra sinica*, gli altri principi attivi della pianta (per es. la pseudoefedrina) risultano essere meno attivi rispetto all'efedrina ed, inoltre, l'assorbimento dell'efedrina presente negli estratti di *Ephedra sinica*, trovandosi all'interno della matrice vegetale della pianta, è minore rispetto a quello della sostanza pura. Queste osservazioni suggerirebbero una minore tossicità dell'estratto di *Ephedra sinica* rispetto a quella dell'efedrina^(20,21). Alcuni autori sostengono che il potenziale neurotossico degli estratti di *Ephedra sinica* è maggiore rispetto a quello dell'efedrina sintetica, in virtù dell'effetto sinergico esercitato dalla frazione alcaloidea dell'estratto o per la presenza nella pianta di altri principi attivi non ancora identificati^(18,20,21).

È stato dimostrato che l'assunzione di integratori alimentari a base di *Ephedra sinica* e caffeina incrementa la pressione arteriosa. In particolare è stato osservato che l'assunzione di una singola dose orale di un'associazione contenente efedrina e caffeina (rispettivamente 20 mg e 200 mg) causa un incremento della pressione sistolica pari a 14 mm di Hg e della pressione diastolica pari a 6 mm di Hg⁽²⁾.

In un altro studio condotto contro placebo su soggetti sani, sono state studiate le variazioni pressorie in seguito alla somministrazione orale di efedrina (0,1 mg/kg), caffeina (4 mg/kg) e delle due sostanze associate. Per la caffeina è stato osservato, rispetto al placebo, un incremento della pressione arteriosa compreso tra 3 e 6 mm di Hg, per l'efedrina l'incremento pressorio è risultato pari a 12 mm di Hg, infine l'associazione delle due sostanze ha determinato un aumento della pressione, rispetto al placebo, pari a 15 mm di Hg^(22,23).

Dati relativi alla tossicità acuta dell'efedrina

Nell'uomo - DLo: 9 mg/kg⁽²⁴⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 350 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 74 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della pseudoefedrina

Nell'uomo - DLo: 9 mg/kg, TDL 64 mg/kg⁽²⁵⁾

Dati relativi alla tossicità acuta della norefedrina

Nel bambino - TDLo: 0,938 mg/kg

Nel neonato - TDLo: 1,25 mg/kg

Nell'uomo - TDLo: 9 mg/kg

Effetti avversi

I più comuni effetti avversi centrali associati all'uso di efedrina sono: tremori, stati di ansia e di confusione, irrequietezza, insonnia e stati psicotici; in seguito ad overdose possono manifestarsi psicosi paranoiche e allucinazioni⁽¹¹⁾.

A livello cardiovascolare l'efedrina può indurre ipertensione arteriosa, vasocostrizione, tachicardia, palpitazioni, ischemia del miocardio e arresto cardiaco⁽²⁶⁾ e predisporre all'insorgenza di ictus ischemico o emorragico⁽²⁷⁾. In letteratura viene riportato il caso di una donna di 35 anni affetta da broncospasmo che ha manifestato una cardiomiopatia in seguito all'uso cronico di dosi elevate di efedrina⁽²⁸⁾.

In seguito ad assunzioni ripetute di efedrina si può sviluppare tolleranza (riduzione dell'efficacia fino alla perdita dell'effetto). L'overdose si manifesta con nausea e vomito cui seguono cefalea, agitazione, stati di ansia, tremori, tachicardia e ipertensione. L'eccessivo incremento della pressione arteriosa può portare ad emorragia cerebrale e ad infarto del miocardio. In seguito ad aritmie ventricolari si può avere arresto cardiaco e morte.

L'efedrina è controindicata nei casi di ipertensione, ipertiroidismo, feocromocitoma e glaucoma acuto ad angolo chiuso. La sua assunzione dovrebbe essere effettuata con cautela dai pazienti affetti da ipertrofia prostatica o da insufficienza renale^(2,4,29,30).

Una metanalisi che ha valutato studi clinici sugli effetti di preparati a base di *Ephedra sinica* o di efedrina, utilizzati a scopo dimagrante o per migliorare le prestazioni atletiche, ha dimostrato che l'uso di *Ephedra sinica* o di efedrina in associazione a caffeina aumenta il rischio di aritmie cardiache e di disturbi gastrointestinali, psichiatrici e del sistema nervoso autonomo⁽³¹⁾.

Per quanto riguarda le manifestazioni di eventi avversi occorsi a seguito dell'assunzione di integratori alimentari a base di *Ephedra sinica*, ricordiamo che nel 1998, negli Stati Uniti sono stati segnalati più di 800 casi di effetti collaterali, rappresentati da psicosi, attacchi cardiaci e ictus⁽¹⁸⁾. Sempre nel 1998 sono giunte alla FDA circa 16.000 segnalazioni di reazioni avverse da farmaci provenienti dal database della Metabolife International, uno tra i maggiori distributori di integratori dietetici a base di *Ephedra sinica* presente sul mercato nordamericano. Il database della Metabolife conteneva circa 2000 segnalazioni di eventi avversi manifestatisi dopo assunzione di integratori a base di *Ephedra sinica*. Tra le segnalazioni riportate vi erano tra l'altro: 3 casi di decesso, 20 casi di attacco cardiaco, 24 casi di ictus, 465 episodi di dolore toracico e 966 casi di disturbi del ritmo cardiaco. Sono stati riportati anche 46 casi di sindromi psichiatriche che hanno richiesto ospedalizzazione e 82 casi in cui è risultato necessario un intervento medico d'urgenza. Il report della Metabolife ha inoltre evidenziato che il 96% delle reazioni avverse da farmaci gravi (ictus, attacco cardiaco ecc.) si era manifestato alle dosi terapeutiche. Nei casi in cui è stato possibile risalire all'età delle persone che avevano manifestato reazioni avverse è emerso che il 50% dei consumatori non aveva più di 35 anni e che la maggior parte di essi aveva goduto sino a quel momento di buona salute⁽³¹⁾.

In letteratura è stato riportato un caso di colite ischemica con dolore addominale associato a diarrea sanguinolenta in un uomo di 40 anni, probabilmente legato all'assunzione di Ma huang⁽³²⁾.

Interazioni farmacologiche

L'efedrina può interagire con gli inibitori delle monoamminoossidasi (MAO) causando un incremento dei livelli di noradrenalina con conseguente aumento del tono simpatico. In seguito a questa interazione si possono manifestare sintomi quali cefalea, febbre, aritmie e crisi ipertensive. Pertanto l'efedrina non dovrebbe essere assunta da pazienti in trattamento con inibitori delle MAO o da pazienti che hanno sospeso il trattamento con tali farmaci da meno di 14 giorni^(33,34).

L'efedrina può ridurre l'efficacia farmacologica dei farmaci antipertensivi⁽³⁵⁾; associata alla clonidina può causare incremento dei livelli di noradrenalina ed innalzamento della pressione arteriosa⁽³⁶⁾.

Se associata ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), può favorire l'insorgenza di lesioni a carico della mucosa gastrica⁽³⁷⁾. Inoltre la sostanza può incrementare il metabolismo dei corticosteroidi riducendone i livelli plasmatici.

I pazienti asmatici in trattamento con tali farmaci dovrebbero quindi evitare l'assunzione di prodotti a base di *Ephedra sinica*⁽³⁸⁾. L'escrezione urinaria dell'efedrina è pH-dipendente. I farmaci di seguito elencati sono in grado di alcalinizzare le urine e di conseguenza rallentare l'eliminazione dell'efedrina⁽³⁹⁾:

- Acetazolamide
- Cloruro di ammonio
- Antiacidi
- Bicarbonato di sodio

Un maggiore rischio di eventi avversi di tipo cardiovascolare (ipertensione, tachicardia o aritmie cardiache) è stato osservato dopo somministrazione concomitante di efedrina e dei seguenti farmaci:

- Digossina⁽³⁴⁾
- Ciclopropano⁽⁴⁰⁾
- Fenilpropanolamina⁽⁴¹⁾
- Pseudoefedrina

La reserpina, causando deplezione di noradrenalina, può ridurre l'efficacia dell'efedrina⁽⁴²⁾. La teofillina può causare una maggiore incidenza degli effetti avversi centrali e gastrointestinali (irrequietezza, insonnia e nausea) che si manifestano in seguito alla somministrazione di efedrina⁽⁴³⁾.

Infine va presa in considerazione l'associazione tra efedrina e caffeina. Quest'ultima infatti può potenziare gli effetti simpaticomimetici dell'efedrina e causare tachicardia, ipertensione, ictus e aritmie cardiache. L'uso concomitante di queste due sostanze dovrebbe essere pertanto evitato⁽²⁷⁾.

Effetti in gravidanza

L'efedrina è in grado di passare nel latte materno e di attraversare la placenta. L'ingestione della sostanza durante la gravidanza può causare nel feto iperattività, irritabilità e tachicardia. Per tali ragioni la FDA ha assegnato i prodotti a base di *Ephedra sinica* alla categoria 2c: da non usare in gravidanza e/o durante l'allattamento⁽⁴⁴⁾.

Determinazioni Analitiche

Sono descritte in letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi dell'*Ephedra sinica* sia nel plasma⁽⁴⁵⁾ che negli integratori alimentari⁽⁴⁶⁾. La metodologia impiegata per l'analisi dei principi attivi dell'*Ephedra sinica* negli integratori alimentari prevede l'utilizzo di un gas cromatografo associato ad uno spettrometro di massa⁽⁴⁶⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione della efedrina, norefedrina, norpseudoefedrina, pseudoefedrina, metilefedrina, metilpseudoefedrina nel plasma

(tratto da: BEYER J, PETERS FT, KRAEMER T, MAURER HH. Detection and validated quantification of nine herbal phenalkylamines and methcathinone in human blood plasma by LC-MS/MS with electrospray ionization. J Mass Spectrom. 2007; 42: 150-60)⁽⁴⁵⁾.

L'analisi viene eseguita su campioni di plasma mediante un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrometro di massa tandem (LC-MS/MS).

Estrazione del campione

1 ml di plasma viene diluito con 2 ml di una soluzione acquosa 5 mM di formiato d'ammonio (portato a pH 3 con acido formico). Dopo aver centrifugato per 3 minuti a 1000 g, si preleva il surnatante e si procede con una estrazione in fase

solida. Gli analiti sono eluiti mediante una soluzione di alcol metilico-ammoniaca (98:2 v/v) successivamente evaporata sotto flusso d'azoto a 56°C. Il residuo viene ripreso con 100 µl di formiato d'ammonio 5 mM a pH 3 e 5 µl sono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Zorbax SCX (150 x 2,1 mm x 2,1 µm)

Fase mobile A: formiato d'ammonio 5 mM (pH 3)

Fase mobile B: acetonitrile

Modalità di separazione: gradiente (fase mobile B: 5% tra 0-7 minuti; dal 5 al 30% tra 7,01-10,0 minuti; mantenuto al 30% tra 10,01-11,0 minuti; dal 30 al 5% tra 11,01-17,0 minuti)

Flusso: 1,5 ml/min

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva

Temperatura della sorgente: 630°C

Voltaggio del capillare: 5500 V

Energia di collisione: 27 eV

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Norefedrina (NE): 3,02 minuti

Norpseudoefedrina (NPE): 3,33 minuti

Efedrina (EP): 4,55 minuti

Pseudoefedrina (PEP): 5,22 minuti

Metilefedrina (ME): 7,48 minuti

Metilpseudoefedrina (MPE): 8,90 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Norefedrina (NE): m/z 152 → 117, 115

Norpseudoefedrina (NPE): m/z 152 → 117, 115

Efedrina (EP): m/z 166 → 117, 91

Pseudoefedrina (PEP): m/z 166 → 133, 91

Metilefedrina (ME): m/z 180 → 147, 117

Metilpseudoefedrina (MPE): m/z 180 → 147, 91

Standard

Gli standard di NE, NPE, EP, PEP, ME e MPE utilizzati nelle analisi si possono acquistare presso la Fluka (Neu-Ulm, Germania).

Curva di calibrazione

Le soluzioni madre di ciascun principio attivo sono state preparate ad una concentrazione di 1 mg/ml utilizzando come solvente la fase mobile A. Le soluzioni di lavoro (0,001, 0,01 e 0,1 mg/ml) di ciascun analita sono state preparate mediante diluizione della rispettiva soluzione madre. Gli standard di calibrazione (range di concentrazioni 10 - 1000 ng/ml) vengono preparati quotidianamente aggiungendo le soluzioni di lavoro a concentrazione nota a campioni plasma di controllo.

Risultati

In Tabella 1 vengono riportate le concentrazioni plasmatiche di NE, NPE, EP, PEP, ME e MPE dopo la somministrazione a volontari sani di un estratto acquoso di prodotti a base di *Herba Ephedra* e farmaci contro le malattie da raffreddamento contenenti PEP ed EP.

Tabella 1. Concentrazioni plasmatiche (ng/ml) di norefedrina (NE), norpseudofedrina (NPE), efedrina (EP), pseudofedrina (PEP), metilefedrina (ME) e metilpseudofedrina (MPE) dopo la somministrazioni di prodotti a base di *Herba Ephedra* e farmaci contro le malattie da raffreddamento⁽⁴⁵⁾

Campione	NE	NPE	EP	PEP	ME	MPE
<i>Herba Ephedra</i>	< LLOQ	14,9	20,0	16,0	< LLOQ	n.d.
<i>Herba Ephedra</i>	< LLOQ	20,3	25,5	15,8	< LLOQ	< LLOQ
Pseudofedrina (30 mg)	n.d.	n.d.	n.d.	106,7	n.d.	n.d.
Pseudofedrina (30 mg)	n.d.	n.d.	n.d.	114,1	n.d.	n.d.
Efedrina (6,2 mg)	n.d.	n.d.	21,5	n.d.	n.d.	n.d.
Efedrina (6,2 mg)	n.d.	n.d.	21,6	n.d.	n.d.	n.d.

< LLOQ = limite inferiore di quantificazione (10 ng/ml); n.d.: non determinato

Bibliografia

1. ABOURASHED EA, EL-ALFY A, KHAN IA, WALKER L. Ephedra in perspective - a current review. *Phytother Res.* 2003; 17: 703-712.
2. HALLER CA, JACOB P 3rd, BENOWITZ NL. Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71: 421-432.
3. GIOFIL–Banca Dati Sanitaria Farmaceutica.
4. <http://ssn.giofil.it/protected/ite/LTUPHTHG.htm>
5. GOODMAN AND GILMAN'S - The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Medical Publishing Division. Tenth Edition 2001: pp. 237-238.
6. L'elenco delle piante e degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
7. ANDRAWS R, CHAWLA P, BROWN D. Cardiovascular effects of Ephedra alkaloids: a comprehensive review. *Progress Car Dis.* 2005; 47: 217-225.
8. DI CANDIA D, TIRELLI P. Valutazione di carattere tossicologico sull'utilizzo di efedrina negli integratori alimentari. *Boll Farmacodip Alcolismo.* 2003; 26: 13-15.
9. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Final rule declaring dietary supplements containing ephedrine alkaloids adulterated because they present an unreasonable risk. *Federal Register* - February 11 - 2004; 69.
10. <http://www.wada-ama.org/>
11. MARTINDALE. The Complete Drug Reference, 32nd edn. (Parfitt K, ed.). London: The Pharmaceutical Press, 1999.
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, vol 1. Geneva: World Health Organization, 1999.
13. SEVER PS, DRING LG, WILLIAMS RT. The metabolism of (-)-ephedrine in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975; 9: 193-198.
14. MCEVOY GK (ed): AHFS Drug Information 1999. American Society of Health System Pharmacists, Bethesda, MD; 1999.
15. KASAHARA Y, HIKINO H, TSURUFUJI S, WATANABE M, OHUCHI K. Antiinflammatory actions of ephedrine in acute inflammations. *Planta Med.* 1985; 51: 325-331.
16. LING M, PIDDLESSEN SJ, MORGAN PB. A component of the medicinal herb ephedra blocks activation in the classical and alternative pathways of complement. *Clin Exp Immunol.* 1995; 102: 582-588.
17. CHANG HM, But PP-H, eds. *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*, vol 2. Singapore: World Scientific Publishing, 1987: 1119-1124.
18. LEE MK, CHENG BW, CHE CT, HSIEH DP. Cytotoxicity assessment of Ma-huang (Ephedra) under different conditions of preparation. *Toxicol Sci.* 2000; 56: 424-430.
19. LEE JW, CHOI JH, KANG SM. Screening of medicinal plants having hepatoprotective activity effect with primary cultured hepatocytes intoxicated using carbon tetrachloride cytotoxicity. *Kor J Pharmacogn.* 1992; 23: 268-275.
20. GURLEY BJ, GARDNER SF, WHITE LM, WANG PL. Ephedrine pharmacokinetics after the ingestion of nutritional supplements containing *Ephedra sinica* (ma huang). *Ther Drug Monit.* 1998; 20: 439-445.
21. WHITE LM, GARDNER SF, GURLEY BJ, MARX MA, WANG PL, ESTES M. Pharmacokinetics and cardiovascular effects of ma-huang (*Ephedra sinica*) in normotensive adults. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37: 116-122.
22. JACOBS I, PASTERNAK H, BELL DG. Effects of ephedrine, caffeine, and their combination on muscular endurance. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35: 987-994.
23. BERLIN I, WAROT D, AYMARD G, ACQUAVIVA E, LEGRAND M, LABARTHE B, PEYRON I, DIQUET B, LECHAT P. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single nasal (5 mg and 10 mg) and oral (50 mg) doses of ephedrine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 57: 447-455.

24. ARENA JM, SPRIGFIELD IL, THOMAS CC. Poisoning: toxicology, symptoms, treatments. 2nd ed. 1970; 2: p. 73.
25. BURKHART KK. Intravenous propranolol reverses hypertension after sympathomimetic overdose: two case reports. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992; 30: 109-114.
26. PENTEL P. Toxicity of over-the-counter stimulants. *JAMA.* 1984; 252: 1898-1903.
27. HALLER CA, BENOWITZ NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1833-1838.
28. VAN MIEGHEM W, STEVENS E, COSEMANS J. Ephedrine-induced cardiopathy. *Br Med J.* 1978; 1: 816.
29. HALLER CA, JACOB P, BENOWITZ NL. Short-term metabolic and hemodynamic effects of ephedra and guarana combinations. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77: 560-571.
30. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~mYqZaZ:1>
31. SHEKELLE PG, HARDY ML, MORTON SC, MAGLIONE M, MOJICA WA, SUTTORP MJ, RHODES SL, JUNGVIG L, GAGNE J. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *JAMA.* 2003; 289: 1537-1545.
32. SONG HJ, SHIM KN, RYU KH, KIM TH, JUNG SA, YOO K. A case of ischemic colitis associated with the herbal food supplement ma huang. *Yonsei Med J.* 2008 Jun 30;49(3):496-9. PubMed PMID: 18581601; PubMed Central PMCID: PMC2615353.
33. U.S. House of Representatives, Committee on Government Reform, Minority Staff Report, "Adverse Event Reports from Metabolife", 2002.
34. BLUMENTHAL M, BUSSE WR, GOLDBERG A, HALL T, RIGGINS CW, RISTER RS, EDS. KLEIN S, RISTER RS. *The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide to Herbal Medicines.* Boston: Integrative Medicine Communications; Austin, TX: American Botanical Council, 1998.
35. ZAHN KA, LI RL, PURSSELL RA. Cardiovascular toxicity after ingestion of "herbal ecstasy." *J Emerg Med.* 1999; 17: 289-291.
36. NISHIKAWA T, KIMURA T, TAGUCHI N, DOHI S. Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous ephedrine in awake or anesthetized patients. *Anesthesiology.* 1991; 74: 705-710.
37. CHO S, HONG T, JIN GB, YOSHINO G, MIURA M, AIKAWA Y, YASUNO F, CYONG JC. The combination therapy of ephedra herb and loxoprofen caused gastric lesions in mice. *Am J Chin Med.* 2002; 30: 571-577.
38. BROOKS SM, SHOLITON LJ, WERK EE, ALTENAU P. The effects of ephedrine and theophylline on dexamethasone metabolism in bronchial asthma. *J Clin Pharmacol.* 1977; 17: 308-318.
39. BRATER DC, KAOJARERN S, BENET LZ, LIN ET, LOCKWOOD T, MORRIS RC, MCSHERRY EJ, MELMON KL. Renal excretion of pseudoephedrine. *Clin Pharmacol Ther.* 1980; 28: 690-694.
40. Product Information: Ephedrine sulfate injection USP. Abbott Hospital Products, North Chicago, IL; 1997.
41. ONUIGBO M, ALIKHAN M: Over-the-counter sympathomimetics: a risk factor for cardiac arrhythmias in pregnancy. *South Med J.* 1998; 91: 1153-1155.
42. HANSTEN PD, HORN JR. *Drug Interaction and Updates.* Malvern, Pa: Lea & Febiger; 1990.
43. BIERMAN CW, PIERSON WE, SHAPIRO GG. Exercise-induced asthma: pharmacological assessment of single drugs and drug combinations. *JAMA* 1975; 234: 295-298.
44. BERKOWITZ RL, COUSTAN DR, NOCHIZUKI TK. *Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy.* Little, Brown and Co, Boston, MA; 1981.
45. BEYER J, PETERS FT, KRAEMER T, MAURER HH. Detection and validated quantification of nine herbal phenalkylamines and methcathinone in human blood plasma by LC-MS/MS with electrospray ionization. *J Mass Spectrom.* 2007; 42: 150-160.
46. MARCHEI E, PELLEGRINI M, PACIFICI R, ZUCCARO P, PICHINI S. A rapid and simple procedure for the determination of ephedrine alkaloids in dietary supplements by gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 2006; 41: 1633-1641.

Ipomoea violacea

(morning glory)



Nome: *Ipomoea violacea*

Famiglia: *Convolvulaceae*

Genere: *Ipomoea* L.

Specie: *Ipomoea violacea* L.

Sinonimi: morning glory, heavenly blue, pearly gates, flying saucers, blue star, wedding bells, summer skies, badoh negro. I semi vengono chiamati tlilitzin o ololiuhqui

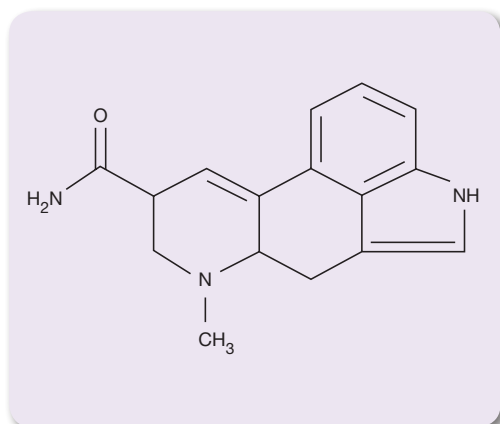
Provenienza: Messico

Principi attivi: ergina (o lisergamide o amide dell'acido lisergico LSA), isoergina, ergometrina, cianoclavina, lisergolo

L'ergina (o lisergamide o amide dell'acido lisergico LSA) è l'alcaloide principale psicoattivo (allucinogeno) contenuto nei semi della pianta. Altri alcaloidi presenti sono: l'isoergina, che presenta un'attività molto inferiore al suo epimero, la cianoclavina, il lisergolo e l'ergometrina.

Tali principi attivi sono presenti nei semi della pianta, però l'uso storico e tradizionale si riferisce alla pianta in toto. Non esistono studi che riportino la ricerca dei principi attivi in altre parti della pianta. Dai lavori presenti in letteratura risulta come le percentuali di alcaloidi misurati nei semi possano variare tra lo 0,005% e lo 0,079% in peso fresco⁽¹⁾. L'ergina e l'isoergina sono anche presenti nei semi di *Argyreia Nervosa* e *Rivea corymbosa*.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: ergina (o lisergamide o amide dell'acido lisergico LSA).

Formula Molecolare: C₁₆H₁₇N₃O (peso molecolare = 267,3).

Nome sistematico: 9,10-dideidro-6-metilergolina-8-β-carbossiamide.

Numero di registro CAS: 478-94-4.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Nome: isoergina.

Formula Molecolare: C₁₆H₁₇N₃O (peso molecolare = 267,3). È l'epimero dell'ergina, quindi possiede la stessa struttura molecolare, ma la distribuzione spaziale dei sostituenti dell'atomo di carbonio 1 è speculare rispetto all'ergina stessa.

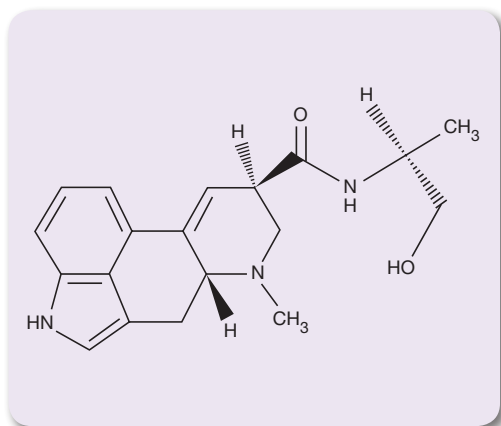
Nome sistematico: 9,10-dideidro-6-metilergolina-8-α-carbossiamide.

Numero di registro CAS: 2889-26-1.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: ergometrina.

Formula Molecolare: $C_{19}H_{23}N_3O_2$ (peso molecolare = 325,5).

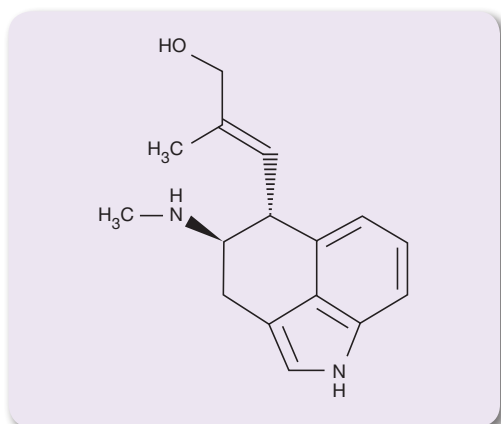
Nome sistematico: 9,10-dideidro-N-(2-idrossi-1-metiletil)-6-metil-8 β -(S)-9-ergolina-8-carbossamide.

Numero di registro CAS: 60-79-7.

Punto di fusione: 162°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: acqua.



Nome: cianoclavina.

Formula Molecolare: $C_{16}H_{20}N_2O$ (peso molecolare = 256,3).

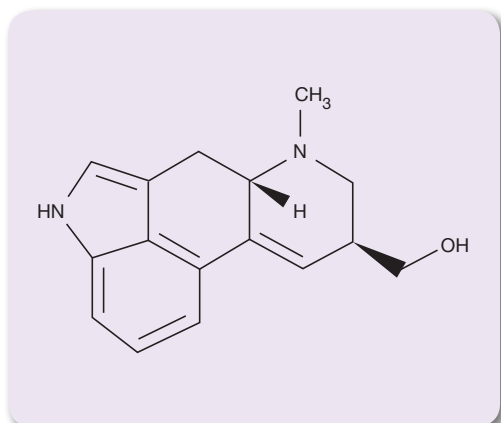
Nome sistematico: propen-1-olo, 2-metil-3-(1,3,4,5-tetraidro-4-(metilamino)benz(cd)indolo-5-il-(4R-(4 α ,5 β (E).

Numero di registro CAS: 2390-99-0.

Punto di fusione: 221°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: lisergolo.

Formula Molecolare: $C_{16}H_{18}N_2O$ (peso molecolare = 254,3).

Nome sistematico: 9,10-dideidro-8-idrossimetil-6-metilergolina.

Numero di registro CAS: 602-85-7.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Uso storico

Con la *Rivea corymbosa* e l'*Argyreia nervosa*, l'*Ipomoea violacea* condivide il fatto di essere stata tradizionalmente utilizzata dai nativi americani per le cerimonie religiose. L'ololiuhqui è tuttora usato dalle tribù indios degli zapotечи, dei chinantechi, dei mazatechi e dei mixtechi, che fino a poco tempo fa vivevano ancora un'esistenza isolata nelle remote montagne del Messico meridionale. I primi resoconti su questa droga furono scritti dagli spagnoli nel sedicesimo secolo, i quali facevano menzione anche del peyotl e del teonanacatl (psilocibe).

Uso attuale

I semi di *Ipomoea violacea*, così come di *Argyreia nervosa* e *Rivea corymbosa*, vengono oggi ricercati per la loro capacità di indurre effetti psicoattivi del tutto sovrapponibili a quelli dell'LSD (diethylamide dell'acido lisergico) sebbene di minore intensità. Infatti proprio i semi (tltliltzin), e in misura minore le altre parti della pianta, contengono ergina

ed ergometrina. Esistono numerose varietà di *Ipomoea violacea*, tutte coltivate a scopo ornamentale. Le varietà in cui sono stati rinvenuti alcaloidi ergolinici sono: Heavenly Blue, Pearly Gates, Flying Saucers, Blue Star e, in misura minore, Wedding Bells e Summer Skies.

Legislazione

In Italia, l'amide dell'acido lisergico (ergina) è inserita in Tabella I della lista delle sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Con il Decreto Ministeriale del 25 Settembre 2007, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 237 dell'11 ottobre 2007, anche i semi di *Ipomoea violacea* sono stati inseriti in Tabella I. L'ergina è sottoposta a controllo negli Stati Uniti (Schedule III drug in the Controlled Substances Act) come depressore e nella lista del U.S. Code of Federal Regulations in quanto possibile precursore dell'LSD.

Proprietà farmaco-tossicologiche

L'attività allucinogena dell'ergina (LSA) si esplica a partire dall'assunzione di una dose di 2-5 mg. Analogamente a quanto accade per gli alcaloidi dell'ergot (es. ergometrina), l'ergina sembra legarsi ai recettori dopaminergici D2, la cui stimolazione causa inibizione dell'adenilato ciclasi e riduzione della formazione di adenosin monofosfato ciclico (AMP_c)⁽²⁾. L'inattesa scoperta degli alcaloidi dell'ergot nei semi di *Rivea corimbosa*, *Ipomoea violacea* e *Argyreia nervosa* nei primi anni '60 è stata di particolare interesse soprattutto da un punto di vista fitochimico, giacché gli alcaloidi dell'acido lisergico, che sino ad allora erano stati isolati solo nei funghi del genere *Claviceps*, *Penicillium* o *Rhizopus*, per la prima volta venivano isolati nelle piante superiori (Fanerogame), nella famiglia delle Convolvulaceae⁽³⁻⁵⁾. L'LSA causa effetti di tipo psicomimetico (alterazioni del pensiero, delle percezioni [allucinazioni] e dello stato di coscienza) simili a quelli provocati dall'LSD (dietilammide dell'acido lisergico), sebbene quest'ultimo sia da 50 a 100 volte più potente. Gli effetti dell'LSA durano circa 4-8 ore e sono associati ad una sensazione di tranquillità, disforia, effetti visivi psichedelici, visione di colori accesi. L'ingestione di semi di *Ipomoea violacea* (Tliltlitzin) produce effetti paragonabili a quelli prodotti dai semi dell'*Argyreia nervosa*. Studi farmacocinetici sull'ergina eseguiti nei bovini (vitello) dimostrano che l'andamento farmacocinetico medio della molecola nel siero, dopo una singola somministrazione per via endovenosa di una dose di 14 µg/Kg, presenta tre fasi distinte. La prima fase dura circa 0-10 minuti ed è caratterizzata da un equilibrio nel volume di distribuzione; la seconda fase inizia immediatamente dopo l'iniezione e perdura per circa un'ora, con concentrazioni della molecola in equilibrio tra sangue e tessuti; nella terza fase, infine, l'equilibrio tra concentrazione tissutale ed ematica si inverte e la molecola viene eliminata ad opera del fegato⁽⁶⁾. L'elimoclavina e la cianoclavina, seppur presenti in minima percentuale nei semi della pianta, sembrano contribuire all'attività allucinogena. Non è stato sufficientemente studiato, invece, l'eventuale contributo dell'ergometrina (presente in tracce nei semi della *Ipomoea violacea*) alle proprietà farmacotossicologiche della pianta.

Tossicità

Dati relativi alla tossicità acuta dell'ergina

Nell'uomo - TDLo dopo somministrazione orale: 14 µg/kg⁽⁷⁾

Nel ratto e nel coniglio - DL dopo somministrazione endovenosa: 2500 µg/kg⁽⁷⁾

Non sono noti dati di tossicità acuta relativa agli altri principi attivi della pianta.

Effetti avversi

A seguito dell'ingestione dei semi si possono manifestare reazioni di tipo dissociativo o ricadute schizofreniche⁽⁸⁾.

In letteratura viene riportato il caso di una psicosi tossica, provocata dall'assunzione di semi di *Argyreia nervosa* (pianta i cui semi contengono LSA, come *Ipomoea violacea*), caratterizzata da allucinazioni, disturbi dell'orientamento, ansia ed agitazione psicomotoria⁽⁹⁾. In un altro caso un ragazzo di 18 anni è stato ricoverato a causa di un comportamento psicotico insorto a seguito dell'assunzione di semi della pianta⁽¹⁰⁾.

Alla luce dei casi clinici sopra citati appare fondamentale porre un'attenzione particolare alla diagnosi differenziale tra gli episodi di psicosi acuta adolescenziale e quelli che nei giovani possono essere provocati dalla ingestione di questa o di altre droghe allucinogene.

Interazioni farmacologiche

Non sono note interazioni dovute ad ingestione di *Argyreia nervosa*, *Ipomoea violacea* o *Rivea corymbosa* e farmaci. Tuttavia è stato dimostrato che il metabolismo dell'LSD, analogo dell'LSA presente nella pianta, è inibito da farmaci utilizzati per combattere l'HIV⁽¹¹⁾. Ciò suggerisce la possibilità che in pazienti in terapia con farmaci antiretrovirali che assumono LSD o semi di *Argyreia nervosa*, *Ipomoea violacea* o *Rivea corymbosa* si manifesti un incremento della tossicità indotta da tali allucinogeni.

Effetti in gravidanza

L'ingestione dei semi di *Argyreia nervosa*, *Ipomoea violacea* o *Rivea corymbosa* durante la gravidanza è rischiosa. L'ergina infatti, correlata dal punto di vista strutturale all'LSD, è un potente induttore delle contrazioni uterine^(12,13) e, pertanto, aumenta il rischio di aborti spontanei.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie specifiche per l'analisi dei principi attivi della *Ipomoea violacea* nei liquidi biologici dopo ingestione di semi della pianta, né metodologie per l'analisi dei semi stessi. Tuttavia, esistono in letteratura metodologie per l'analisi dell'amide dell'acido lisergico (LSA), principio attivo contenuto sia nei semi dell'*Argyreia nervosa* che in quelli dell'*Ipomoea violacea* e della *Rivea corimbosa*, in urina^(14,15) nel sangue⁽¹⁵⁾ e nei semi di *Argyreia nervosa*⁽¹⁶⁾.

Si rimanda alla monografia della *Argyreia nervosa* per i dettagli analitici della determinazione in urina, dell'amide dell'acido lisergico (LSA), principio attivo contenuto nei semi delle tre piante⁽¹⁴⁾.

Bibliografia

1. DER MARDEROSIAN A, YOUNG HW. The distribution of indole alkaloids among certain species and varieties of *Ipomoea*, *Rivea* and *Convolvulus* (Convolvulaceae). *Llodia*. 1966; 29: 35-42.
2. LARSON BT, HARMON DL, PIPER EL, GRIFFIS LM, BUSH LP. Alkaloid binding and of D2 dopamine receptors in cell culture. *J Anim Sci*. 1999; 77: 942-947.
3. HYLIN JW, WATSON DP. Ergoline alkaloids in tropical wood roses. *Science*. 1965; 148: 499-500.
4. TABER WA, HEACOCK RA, MAHON ME. Ergot-type alkaloids in vegetative tissue of *Rivea corymbosa* (L.) Hall.f. *Phytochemistry*. 1963; 2: 99-101.
5. TABER WA, HEACOCK RA. Location of ergot alkaloid and fungi in the seed of *Rivea corymbosa* (L.) Hall. f., "ololiuqui". *Can J Microbiol*. 1962; 8: 137-143.
6. MOUBARAK AS, PIPER EL, JHONSON ZB, FLIEGER M. HPLC method for detection of ergotamine, ergosine, and ergine after intravenous injection of a single dose. *J Agric Food Chem*. 1996; 44: 146-148.
7. <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp?calledFrom=lite>
8. USDIN E, EFRON DH. *Psychotropic drugs and related compounds*. 2nd ed. Washington, DC. 1972: 72.
9. MILLER MD. Isolation and identification of lysergic acid amide and isolysergic acid amide as the principal ergoline alkaloids in *Argyreia nervosa*, a tropical Wood rose. *J AOAC*. 1970; 53: 123-127.
10. DER MARDEROSIAN A. Psychotomimetic indoles in the Convolvulaceae. *Am J Pharm Sci Support Public Health*. 1967; 19-26.
11. FINK PG, GOLDMAN MJ, LYONS I. Morning glory seeds psychosis. *Arch Gen Psychiat*. 1966; 15: 209-213.
12. ISBELL H, GORODETZKY CW. Effect of alkaloids of *Ololiuqui* in man. *Psychopharmacologia* 1966; 8: 331-339.
13. INGRAM AL. Morning glory seed reaction. *JAMA*. 1964; 190: 107-108.
14. BJÖRNSTAD K, BECK O, HELANDER A. A multi-component LC-MS/MS method for detection of ten plant-derived psychoactive substances in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009; 877: 1162-1168.
15. KLINKE HB, MÜLLER IB, STEFFENRUD S, DAHL-SØRENSEN R. Two cases of lysergamide intoxication by ingestion of seeds from Hawaiian Baby Woodrose. *Forensic Sci Int*. 2009 doi:10.1016/j.forsciint.2009.11.017 (in press).
16. KIM W, CRAWFORD MS. The Identification of Lysergic Acid Amide in Baby Hawaiian Woodrose By Mass Spectrometry. *J Forensic Sci*. 1970; 15: 588-594.

Lactuca virosa

(lattuga amara)



Nome: *Lactuca virosa*

Famiglia: *Compositae*

Genere: *Lactuca*

Specie: *Lactuca virosa* L.

Sinonimi: lattuga amara, lattuga velenosa, lattuga selvatica

Provenienza: ubiquitaria nell'Europa centro-meridionale, cresce lungo le strade ed i canali su terreni sassosi e basici

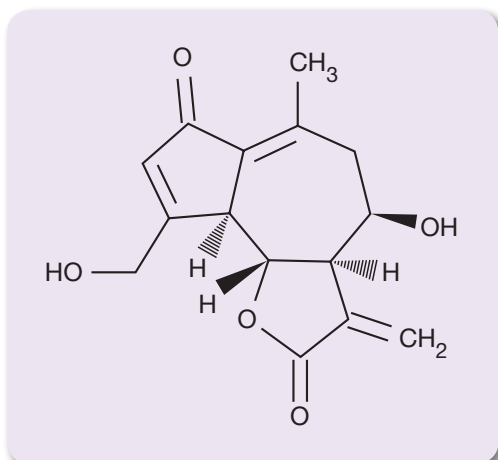
Principi attivi: lattucina, intibina, N-metil-β-fenetilammina, iosciamina

La lattucina (un lattone sesquiterpene) è una sostanza bianca, cristallina, dal sapore amaro. Non sono note con certezza le concentrazioni dei principi attivi nelle parti verdi della pianta e nell'estratto del lattice. La lattucopicrina (o intibina) è l'estere paraidrossiacetico della lattucina.

Vengono di norma utilizzate le foglie ed il lattice biancastro che fuoriesce dalla pianta tagliuzzata. Il lattice, una volta essiccato, viene anche chiamato "lattucario". Al lattucario si riconoscono proprietà oppioido-simili: più specificatamente, il lattucario può essere fumato o assunto sottoforma di bevanda. Il lattice essiccato viene anche chiamato "oppio di lattuga", sebbene esso non contenga sostanze oppioidi⁽¹⁾.

Secondo alcune fonti consultabili in Internet, tutte le piante del genere *Lactuca* contengono i medesimi principi attivi della *Lactuca virosa*, sebbene in minor quantità. In particolare la *Lactuca sativa*, la comune lattuga utilizzata nell'alimentazione, ha perduto quasi completamente le originali caratteristiche presenti nella varietà selvatica (*Lactuca virosa*)⁽¹⁾. In un recente studio viene descritto il contenuto in lattoni sesquiterpenici estratti da diverse varietà di *Lactuca*: quantunque nel lavoro non si proceda ad una quantificazione dei principi attivi, è possibile osservare come anche nella *Lactuca sativa* sia possibile rilevare la presenza di lattucina e lattucopicrina⁽²⁾. Dalla letteratura non è inoltre possibile risalire alle percentuali di principi attivi contenuti nella pianta in toto, sebbene risulti che il lattucario contenga circa lo 0,2% di lattucina⁽³⁾. Alcuni autori riportano nella pianta verde la presenza di iosciamina (o(-)-atropina), un potente depressore del sistema nervoso parasimpatico^(3,4), sebbene non vengano fornite le concentrazioni della molecola nella pianta.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: lattucina.

Formula Molecolare: C₁₅H₁₆O₅ (peso molecolare = 276,3).

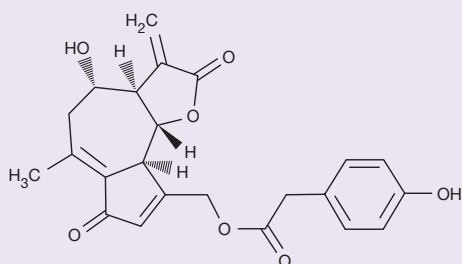
Nome sistematico: (3aR,4R,5,9aS,9bR)-4-idrossi-9-(idrossimetil)-6-metil-3-metilidene-4,5,9a,9b tetraidro 3aH azulene [4,5-b] furan-2,7-dione.

Numero di registro CAS: 1891-29-8.

Punto di fusione: 228-233°C.

UVmax: 257 nm.

Solubilità: acqua, alcol etilico, alcol metilico, etilacetato, diossano e anisolo.



Nome: intibina (lattucopicrina).

Formula Molecolare: $C_{23}H_{22}O_7$ (peso molecolare = 410,4).

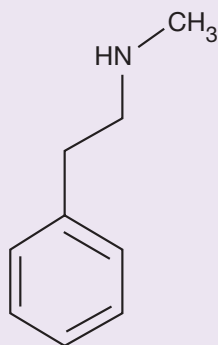
Nome sistematico: (3aR,4S,5,9aS,9bR) 9-idrossimetil-6-metil-3-metilidene-2,7 diossio 4,5 9a9b tetraidro 3aH azulene [4,5-b] furan-4 il]2- (4 idrossifenil)acetato .

Numero di registro CAS: 6466-74-6.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: N-metil-β-fenetilammina.

Formula Molecolare: $C_9H_{13}N$ (peso molecolare = 135,2).

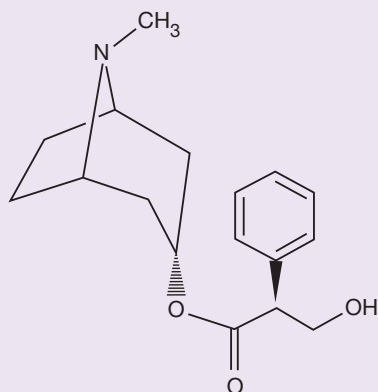
Nome sistematico: N-metil-benzenetanammina.

Numero di registro CAS: 589-08-2.

Punto di fusione: 165-166°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: molto solubile in acqua.



Nome: iosciamina.

Formula Molecolare: $C_{17}H_{23}NO_3$ (peso molecolare = 289,4).

Nome sistematico: α-(idrossimetil)-(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo(3.2.1)ott-3-il-estere (α-S)-acido benzeneacetico.

Numero di registro CAS: 101-31-5.

Punto di fusione: 108,5°C.

UVmax: 252, 258, 264 nm (alcol metilico).

Solubilità: alcol e acidi diluiti.

Uso storico

La *Lactuca virosa* veniva utilizzata nel XIX secolo dai medici quando non era disponibile l'oppio. È stata estesamente studiata dal Council of the Pharmaceutical Society britannico nel 1911: in quell'occasione fu scoperto che gli effetti sedativi della lattuga sono da ricondurre alla presenza della lattucopicrina e della lattucina⁽⁵⁾. Gli indiani Hopi dopo avere inciso la pianta ne raccoglievano la linfa che veniva essiccata all'aria e fumata nel corso di cerimonie rituali⁽⁵⁾.

Uso attuale

La tradizione erboristica attribuisce alla *Lactuca virosa* proprietà sedative, narcotiche, analgesiche, antispasmodiche. Le vengono riconosciute altresì proprietà antitussive ed emollienti. Viene oggi ricercata a scopo ricreazionale per la sua capacità di indurre sensazioni sovrapponibili (sebbene di minore intensità) a quelle indotte dall'oppio.

Legislazione

In Italia né la lattucina, la intibina, la N-metil- β -fenetilammina e la iosciamina, né l'intera pianta o parti di essa, sono incluse nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Tuttavia, in Italia, la *Lactuca virosa* è inserita nell'elenco del Ministero della Salute degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari⁽⁶⁾.

Non si hanno notizie di particolari provvedimenti restrittivi in Europa a carico della pianta o dei suoi principi attivi.

La *Lactuca virosa* non è sottoposta a controllo negli Stati Uniti. Ciò significa che è legale coltivare, comprare, possedere e distribuire tutte le parti della pianta ed i relativi estratti, senza alcuna autorizzazione o prescrizione. Se venduta come integratore, la sua commercializzazione deve essere conforme alle leggi relative agli integratori degli Stati Uniti. Se venduta come alimento o farmaco, la sua commercializzazione è regolata dalla Food and Drug Administration (FDA).

Proprietà farmaco-tossicologiche

La *Lactuca virosa* è stata utilizzata come sostituto dell'oppio. Tutte le parti della pianta possono essere tossiche. L'intossicazione acuta si manifesta con una sintomatologia caratterizzata da: nausea, vomito, sedazione, ronzii alle orecchie, sonnolenza, ottundimento del sensorio e depressione respiratoria grave che può portare sino al coma ed alla morte.

In uno studio pubblicato nel 1989 si descrive che: «La *Lactuca virosa* contiene un succo lattiginoso ed amaro chiamato lattucario, che ha l'odore e gli effetti simili a quelli dell'oppio. Tra i narcotici che includono l'oppio ed i suoi derivati, c'è il lattucario, l'estratto fumabile della *Lactuca virosa*. L'uso del lattucario non comporta l'insorgenza di visioni come quando si assume oppio, ma l'euforia ed i sogni dovuti all'intossicazione sono di maggiore durata»⁽⁷⁾.

Non sono stati pubblicati ad oggi dati relativi alla farmacocinetica o alla farmacodinamica della lattucina e della lattucopirina.

Recentemente sono state valutate nel topo le proprietà analgesiche e sedative della lattucina e della lattucopirina. In particolare è stato osservato che entrambi i composti esercitano, a dosi comprese tra 15 e 30 mg/kg, effetti analgesici paragonabili a quelli prodotti dalla somministrazione di ibuprofene. Inoltre la lattucopirina ha un'azione analgesica più potente rispetto alla lattucina⁽⁸⁾.

In vitro è stata valutata l'attività antimalarica della lattucina e della lattucopirina nei confronti di ceppi di *Plasmodium falciparum* sensibili alla cloroquina e resistenti alla pirimetamina. Entrambi i composti sono risultati essere efficaci, con una maggiore attività della lattucina rispetto alla lattucopirina⁽⁹⁾.

La β -fenilettilammina è un alcaloide monoaminergico. Si pensa che a livello cerebrale eserciti la funzione di neuromodulatore o neurotrasmettitore. È stata trovata in diversi cibi (ad esempio, nel cioccolato). Essa viene rapidamente inattivata dalle monoaminoossidasi, evitando dunque che quantità eccessive della molecola raggiungano il cervello.

La iosciamina è un potente depressore del sistema nervoso parasimpatico^(3,4). L'atropina utilizzata in ambito medico è la miscela racemica della medesima molecola. I dati di tossicità dell'atropina, tuttavia, mostrano come essa sia più tossica della iosciamina (DL50 nel topo dopo somministrazione endovenosa: 30 mg/Kg vs 95 mg/Kg della iosciamina). In ogni caso, la iosciamina può definirsi un antagonista dei recettori muscarinici colinergici: dati relativi all'atropina ed a composti ad essa correlati, mostrano come queste molecole competono con l'acetilcolina e con gli altri agonisti muscarinici per il comune sito di legame sui recettori muscarinici. Non si hanno dati farmacocinetici relativi alla iosciamina, ma quelli relativi alla atropina dimostrano che la molecola viene rapidamente assorbita a livello del tratto gastrointestinale. Gli effetti sul sistema nervoso centrale sono irrilevanti in quanto essa non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. L'atropina ha una emivita di circa 4 ore; il 50% della dose somministrata viene eliminata attraverso il metabolismo epatico mentre la parte rimanente viene escreta immodificata nelle urine⁽¹⁰⁾.

Tossicità

Non si conoscono i dosaggi tossici della lattucopirina, né quelli della lattucina.

Dati relativi alla tossicità acuta dell’N-metilfenilamina ⁽¹¹⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione parenterale: 180 mg/kg

Nel topo - DLo dopo somministrazione intraperitoneale: 190 mg/kg

Nel ratto - DLo dopo somministrazione orale: 1400 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta dell’iosciamina ⁽¹¹⁾

Nell’uomo - DLo modalità di somministrazione non riportata: 1,471 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 95 mg/kg

Effetti avversi

In dosi eccessive il lattucario può causare cefalea, vertigini, nausea, vomito, diarrea, aumento della salivazione, della frequenza cardiaca e del respiro, midriasi, stato di eccitazione generale, abbassamento della pressione sanguigna ed infine morte per paralisi cardiaca ⁽¹²⁾. Può causare sonnolenza anche alle dosi normali, mentre, a dosaggi elevati, può causare irritabilità ⁽¹³⁾. È noto un caso pubblicato nel lontano 1876, in cui una famiglia che aveva consumato un’insalata mista contenente *Lactuca virosa* si era avvelenata con quest’ultima, manifestando allucinazioni visive associate a delirio ⁽¹⁴⁾.

Interazioni farmacologiche

Non sono state riportate possibili interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

Sconsigliata in gravidanza e allattamento ⁽¹⁵⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie per l’analisi dei principi attivi della *Lactuca virosa* nei liquidi biologici. È invece descritto un metodo analitico per la determinazione di lattucina e lattucopicrina nel lattice della pianta ⁽²⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Determinazione della lattucina e del lattucopicrina nella *Lactuca virosa*

(tratto da: SESSA RA, BENNETT MH, LEWIS MJ, MANSFIELD JW, BEALE MH, Metabolite profiling of sesquiterpene lactones from lactuca species. Major latex componente are novel oxalate and sul fate conjugates of lactucin and its derivatives. J Biol Chem. 2000; 275: 26877-26884) ⁽²⁾.

L’analisi è eseguita sul lattice della pianta mediante cromatografia liquida associata a rivelatore spettrofotometrico ad assorbimento di luce ultravioletta.

Estrazione del campione

Le gocce di lattice che si ottengono dallo stelo vengono raccolte e 10 µl di campione sono immediatamente miscelate con 1 ml di alcol metilico contenente 1% di acido fosforico. Senza ulteriore estrazione il campione è centrifugato a 16,000 g per 10 minuti, il supernatante filtrato (membrana di 0,45 µm) e 15 µl sono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: colonna RP-C18 (250 x 4.6 mm, 5 µm)

Fase mobile A: acqua contenente 0,1% di acido fosforico

Fase mobile B: acetonitrile - acqua (90:10, v/v)

Modalità di separazione: gradiente (fase mobile A: 99% tempo zero, a 48% in 60 minuti)

Flusso: 1 ml/minuto

Temperatura colonna: 35°C

Rivelatore: spettrofotometro ad assorbimento di luce ultravioletta (200 nm e/o 264 nm)

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Lattucina: 28 minuti

Lattucopicrina: 48 minuti

Standard

Non viene specificata la provenienza degli standard.

Curva di calibrazione

Non viene descritta la creazione della curva di calibrazione.

Risultati

Dalla letteratura non è inoltre possibile risalire alle percentuali di principi attivi contenuti nella pianta in toto, sebbene risulti che il lattucario contenga circa lo 0,2% di lattucina⁽³⁾.

Bibliografia

1. <http://www.marijuanaalternatives.com/wild-lettuce.htm>
2. SESSA RA, BENNETT MH, LEWIS MJ, MANSFIELD JW, BEALE MH. Metabolite profiling of sesquiterpene lactones from *Lactuca* species. *J Biol Chem.* 2000; 275: 26877-26884.
3. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 11th Ed. Merck & Co., Inc. 1989: p. 843.
4. WEINER MA. Earth medicine, earth food. Ballantine books, 1980.
5. http://www.fungoceva.it/erbe_ceb/Lactuca_virosa.htm
6. L'elenco delle piante e degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
7. SIEGEL R. Intoxication: life in pursuit of artificial paradise. E.P. Dutton, New York, 1989.
8. WESOŁOWSKA A, NIKIFORUK A, MICHALSKA K, KISIEL W, CHOJNACKA-WOJCIK E. Analgesic and sedative activities of lactucin and some lactucin-like guaianolides in mice. *J Ethnopharmacol.* 2006; 107: 254-258.
9. BISCHOFF TA, KELLEY CJ, KARCHESY Y, LAURANTOS M, NGUYEN-DINH P, AREFI AG. Antimalarial activity of lactucin and lactucopirin: sesquiterpene lactones isolated from *Cichorium intybus* L. *J Ethnopharmacol.* 2004; 95: 455-457.
10. GOODMAN AND GILMAN'S. The pharmacological basis of therapeutics. 10th Edition. Hardman JG and Limbird Ed. 2001.
11. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
12. NEGRI G. Nuovo erbario figurato. Hoepli Ed., Milano, 1979.
13. BROWN D. Encyclopaedia of herbs and their uses. Dorling Kinderseley, London. 1995.
14. BOE. Caso d'avvelenamento da *Lactuca virosa*. *Gazzetta medica italiana, Province Venete* 1876; 20: 99-100.
15. <http://www.afisna.com/fitomedicina/plsvetope/lpls.html>

Mimosa hostilis

(jurema)



Nome: *Mimosa hostilis*

Famiglia: Leguminosae

Genere: *Mimosa*

Specie: *Mimosa hostilis*

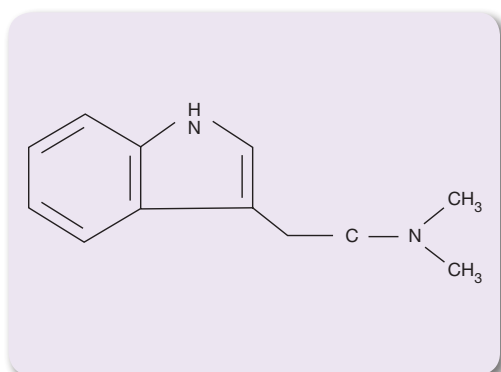
Sinonimi: mimosa tenuiflora (Willd.) Poir., tepescohuite

Provenienza: Messico, centro e sud-America (Honduras, Colombia, Guatemala, Brasile)

Principi attivi: N,N-dimetiltriptamina (DMT)

Della *Mimosa hostilis* solitamente viene consumata la corteccia delle radici, essiccata ed utilizzata per la preparazione di infusi. La concentrazione di DMT nelle radici è pari a circa lo 0,57% in peso fresco^(1,2). Solitamente i termini *Mimosa hostilis* e *Mimosa tenuiflora* vengono utilizzati in maniera interscambiabile, ad indicare che le due piante appartengono in realtà alla medesima specie⁽³⁾. Tuttavia ci si riferisce al termine *Mimosa hostilis* per quanto concerne il rituale brasiliano dello jurema.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: N,N-dimetiltriptamina (DMT).

Formula Molecolare: C₁₂H₁₆N₂ (peso molecolare = 188,2).

Nome sistematico: N-dimetil-1H-indolo-3-etilamina.

Numero di registro CAS: 61-50-7.

Punto di fusione: 44,6-46,8°C.

UVmax: 279-288 nm.

Solubilità: acido acetico.

Uso storico

Fin dal Medioevo, la *Mimosa hostilis* viene utilizzata dalle popolazioni sudamericane (in particolare, brasiliane) all'interno del cosiddetto "culto dello jurema", un insieme di riti religiosi e terapeutici di carattere afro-brasiliano che prevede l'assunzione di una bevanda inebriante di tipo visionaria-allucinogena, lo jurema o vino di jurema, a base di *Mimosa hostilis*, appunto. Lo jurema apre, ai partecipanti al rituale, i canali di accesso al mondo degli antenati e dei protettori divini. Accompagnati da canti e suoni, gli antenati richiamati dallo jurema si ricongiungono con i partecipanti aiutando e dando loro degli insegnamenti⁽⁴⁾. Le popolazioni locali centro americane utilizzano la corteccia della pianta anche per curare le bruciature o le ferite della pelle (corteccia bevuta in infuso come tè, polverizzata o usata in unguenti)⁽⁵⁾.

Uso attuale

Attualmente, soprattutto nel mercato sudamericano, esiste una grande varietà di prodotti medicinali e cosmetici a base di *Mimosa hostilis*, sebbene il suo utilizzo possa essere considerato del tutto empirico e popolare⁽⁵⁾. L'uso ricreazionale della pianta avviene soprattutto sfruttando i canali offerti da Internet, dove su particolari siti viene spesso proposta in associazione con altre erbe contenenti inibitori delle monoaminoossidasi (MAO-inibitori), cioè degli enzimi presenti nel neurone postsinaptico e nel vallo sinaptico che degradano le ammine biogene (ad esempio, noradrenalina). Mancando la distruzione e il blocco del reuptake delle catecolamine, cioè del riassorbimento da parte del neurone presinaptico, si ha un

incremento dell'azione nel vallo sinaptico e, quindi, sui recettori post-sinaptici prolungando l'azione. Così la *Mimosa hostilis*, a causa del suo contenuto in DMT, può entrare a far parte della miscela di erbe che compongono l'*Ayahuasca* (vedi monografia) o può entrare a far parte di miscele alternative a quelle normalmente utilizzate per preparare l'*Ayahuasca* stessa. In particolare si fa riferimento all'ANAHUASCA (ANALogues of ayaHUASCA), ovverosia a bevande contenenti estratti di semi di *Peganum armala* (la ruta siriana, che contiene β -carboline, dei potenti MAO inibitori) e corteccia delle radici di *Mimosa hostilis*⁽⁶⁾. L'anahuasca è, rispetto all'*Ayahuasca*, altrettanto attiva ed efficace.

Legislazione

In Italia la DMT è inserita nella Tabella I della lista delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Tuttavia, né l'intera pianta né parti di essa sono inserite nella suddetta tabella. La Francia, da maggio 2005, ha inserito la *Mimosa hostilis* nella lista delle sostanze controllate. La DMT è illegale in Europa. La DMT è illegale negli Stati Uniti ed è inclusa nella Schedule I drug in the Controlled Substances Act. È inoltre inserita nell'elenco delle sostanze poste sotto il controllo dell'International Narcotics Control Board attraverso il suo inserimento nella Schedule I della Convenzione delle Sostanze Psicotrope del 1971.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La DMT è una molecola strettamente correlata alla serotonina e, così come le altre droghe psichedeliche (LSD e mescalina), nel sistema nervoso centrale si lega ai recettori serotoninergici 5-HT_{2A} dove esplica la sua azione di agonista. Studi effettuati sull'essere umano hanno mostrato che la DMT, somministrata a livello parenterale, provoca modifiche della percezione che, benché siano di breve durata, possono essere anche di notevole intensità. La molecola esercita effetti anche sul sistema nervoso autonomo con aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca e midriasi.

La DMT, a differenza della maggior parte delle droghe psichedeliche, quando viene assunta per via orale (fino a circa 13 mg/Kg) rimane inattiva, presumibilmente, a causa della rapida degradazione cui va incontro per opera delle monoaminoossidasi (MAO) cellulari⁽⁷⁾. Le MAO sono enzimi flavinici (appartenenti alla classe delle ossidoreduttasi) che catalizzano l'ossidazione delle amine primarie da parte dell'ossigeno molecolare, con formazione di aldeide e perossido di idrogeno. Gli effetti della DMT si esplicano quando vengono assunte sostanze che inattivano le monoaminoossidasi e, a tale scopo, l'*Ayahuasca* (vedi monografia) viene normalmente preparata miscelando piante che contengono DMT con piante che contengono β -carboline (potenti MAO inibitori). Secondo quanto riportato in alcuni siti Internet, la *Mimosa tenuifolia* sarebbe in grado di esercitare i suoi effetti anche in assenza di MAO inibitori grazie ad alcune molecole ("kukulkanine") dall'attività MAO inibitrice in essa contenute⁽⁸⁾. Attualmente, però, non è stata dimostrata l'efficacia dell'estratto della pianta in assenza di MAO inibitori. Per la DMT, la dose-soglia (dopo somministrazione endovenosa) a livello della quale si manifestano effetti clinici (anche allucinogeni) rispetto al placebo, è pari a 0,2 mg/Kg. Tali effetti si manifestano istantaneamente, raggiungono il picco entro 2 minuti e scompaiono entro 20 o 30 minuti. Si verifica anche un aumento delle concentrazioni plasmatiche di β -endorfina, corticotropina, cortisolo, prolattina e ormone della crescita (GH)⁽⁸⁾.

La contemporanea assunzione per via orale di 120 mg di armina (espressa come base libera; 1,5 mg/Kg) e 30 mg di DMT (concentrazione pari a circa 0,3-0,4 mg/Kg) è in grado di provocare gli effetti psichedelici⁽⁹⁾. È inoltre ribadito come i MAO inibitori rendano la DMT e le altre triptamine attive quando assunte oralmente, ma, al contrario, riducano gli effetti delle medesime sostanze quando assunte per altre vie di somministrazione. I MAO inibitori agirebbero come attivatori, ma non come *potenziatori* degli effetti delle triptamine⁽⁹⁾.

L'impiego tradizionale della pianta per la cura delle ferite è supportato da esperimenti *in vitro* che hanno dimostrato che la *Mimosa tenuiflora* stimola l'attività e la proliferazione dei fibroblasti della cute⁽¹⁰⁾.

Tossicità

Dati relativi alla tossicità acuta della dimetiltriptamina⁽¹¹⁾

Nell'uomo - TDLo: 1 mg/kg

Nel topo - DL50 a seguito di somministrazione intraperitoneale: 47 mg/kg

Nel ratto - DL50 a seguito di somministrazione endovenosa: 32 mg/kg

Effetti avversi

Non si è a conoscenza di particolari effetti avversi occorsi a coloro che abbiano fatto uso della pianta sottoforma di infuso (es. l'*Ayahuasca*). Pur tuttavia è necessario segnalare come in alcuni siti Internet vengano riportate esperienze di persone che hanno miscelato le più svariate sostanze assieme alla *Mimosa hostilis* ed al *Peganum harmala*. In particolare, si riportano casi di miscele potenzialmente pericolose con cannabis, fenciclidina (PCP), scopolamina, cocaina⁽¹²⁾.

Interazioni farmacologiche

Non sono note possibili interazioni farmacologiche con la DMT.

Effetti in gravidanza

Nel ratto è stata documentata l'azione teratogena dei semi di *Mimosa Tenuiflora*. In ratte gravide la somministrazione dei semi ha provocato riduzione del peso corporeo alla nascita e lo sviluppo di malformazioni ossee nei nati⁽¹³⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie specifiche per l'analisi della DMT in liquidi biologici a seguito di assunzione di *Minosa hostilis*. Tuttavia, esistono in letteratura metodologie per l'analisi, in diversi liquidi e tessuti biologici della DMT in assuntori di *Ayahuasca*⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

È invece descritto un metodo analitico per la determinazione di DMT su polvere di corteccia, foglie, fiori, pianticelle e calli ossei di *Mimosa tenuiflora* mediante cromatografia liquida accoppiata ad un rivelatore spettrofotometrico ad assorbimento di luce ultravioletta⁽¹⁷⁾.

Si rimanda alla monografia della *Ayahuasca* per i dettagli analitici della determinazione, in sangue ed urina, della DMT⁽¹⁴⁾.

Bibliografia

1. PACHTER, IJ, ZACHARIAS DE, RIBEIR O. Indole Alkaloids of Acer saccharinum (the Silever Maple), Dictyoloma incanescens, Piptadenia colubrina, and Mimosa hostilis. J Org Chem. 1959; 24: 1285-1287.
2. SCHULTES RE. The botanical and chemical distribution of hallucinogen. J Psychedelic drugs. 1977; 9: 247-263.
3. http://www.erowid.org/plants/mimosa/mimosa_info2.shtml
4. http://www.samorini.net/antrop/tx_ant/ant_jur.htm
5. CAMARGO-RICALDE SL. Description, distribution, anatomy, chemical composition and uses of Mimosa tenuiflora (Fabaceae-Mimosoideae) in Mexico. Rev Biol Trop. 2000; 48: 939-954.
6. <http://leda.lycaeam.org/?ID=16774>
7. SHULGIN AT. Profiles of psychedelic drugs.1. DMT. J Psychedelic drugs. 1976; 8: 167-168.
8. STRASSMAN RJ, QUALLS CR. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. Arch Gen Psychiatry. 1994; 51: 85-97.
9. OTT J. Pharmahuasca: human pharmacology of oral DMT plus harmine. J Psychoactive Drugs. 1999; 31: 171-177.
10. ZIPPEL J, DETERS A, HENSEL A. Arabinogalactans from Mimosa tenuiflora (Willd.) Poiret bark as active principles for wound-healing properties: specific enhancement of dermal fibroblast activity and minor influence on HaCaT keratinocytes. J Ethnopharmacol. 2009 ;124 391-396.
11. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
12. http://erowid.org/experiences/subs/exp_Mimosa_hostilis.shtml
13. MEDEIROS RM, DE FIGUEIREDO AP, BENÍCIO TM, DANTAS FP, RIET-CORREA F. Teratogenicity of Mimosa tenuiflora seeds to pregnant rats. Toxicol. 2008 Feb; 51: 316-319.
14. SKLEROV J, LEVINE B, MOORE KA, KING T, FOWLER D. A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation. J Anal Toxicol. 2005; 29: 838-841.
15. BJÖRNSTAD K, BECK O, HELANDER A. A multi-component LC-MS/MS method for detection of ten plant-derived psychoactive substances in urine. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2009; 877: 1162-1168.
16. CALLAWAY JC, RAYMOND LP, HEARN WL, MCKENNA DJ, GROB CS, BRITO GS, MASH DC. Quantitation of N,N-Dimethyltryptamine and Harmala Alkaloids in Human Plasma after Oral Dosing with Ayahuasca. J Anal Toxicol. 1996; 20: 492-497.
17. DEL PILAR NICASIO M, VILLARREAL ML, GILLET F, BENSADDEK L, FLINIAUX MA. Variation in the accumulation levels of n,n-dimethyltryptamine in micro-propagated trees and in vitro cultures of Mimosa tenuiflora. Nat Prod Res. 2005; 19: 61-67.

Mitragyna speciosa

(kratom)



Nome: *Mitragyna speciosa* (Kratom)

Famiglia: Rubiaceae

Genere: *Mitragyna*

Specie: *Mitragyna speciosa* Korth.

Sinonimi: kratom, ketum; kutum; biak; biak-biak

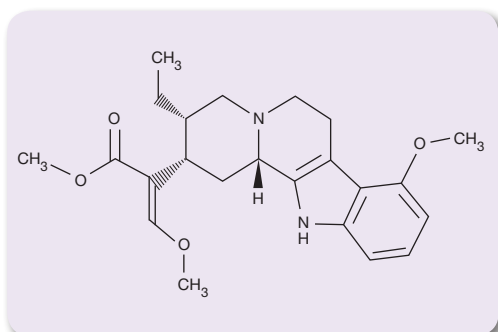
Provenienza: Asia sudorientale (Tailandia, Myanmar)

Principi attivi: mitraginina (62,2%), specioginina (6,6%), painanteina (0,8%), speciociliatina (0,8%), 7- α -7idrossi-mitraginina (2%)

Dal kratom sono stati isolati oltre 25 alcaloidi diversi ma tra questi cinque risultano i principali della pianta: la mitraginina, la painanteina, la specioginina, la speciociliatina e la 7-idrossimitraginina (Takaiama)⁽¹⁻²⁾. Chimicamente, la mitraginina è la 9-metossi-corinanteidina⁽³⁾, una molecola strutturalmente correlata sia alla yohimbina che alla voacangina; e in minor misura alla struttura molecolare delle droghe psichedeliche tipo psilocibina o LSD.

Sembra che piante di kratom cresciute in luoghi geograficamente distanti abbiano un contenuto di alcaloidi differenti. In particolare il contenuto di alcaloidi sembra variare anche nel corso dell'anno, secondo le varie fasi di accrescimento della pianta. Il contenuto di alcaloidi delle foglie di *Mitragyna speciosa* è intorno allo 0,5%, la metà circa è rappresentata dalla mitraginina. Una foglia pesa mediamente 1,7 gr. se fresca e 0,43 gr. quando essiccata. Venti foglie essiccate contengono circa 20 mg. di mitraginina. L'analisi della specie di kratom thailandese mostra un contenuto in mitraginina pari al 62,2% (estratto crudo), di specioginina pari al 6,6%, di speciociliatina pari allo 0,8%, di painanteina pari all'8,6% e di 7-idrossimitraginina pari al 2%⁽²⁻⁴⁾. Dalla *Mitragyna speciosa* di origine malese sono stati estratti i medesimi alcaloidi, sebbene la mitraginina, che anche in questo caso è il principale alcaloide, rappresenti il 12% degli alcaloidi totali.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: mitraginina.

Formula Molecolare: C₂₃H₃₀N₂O₄ (peso molecolare = 398,5).

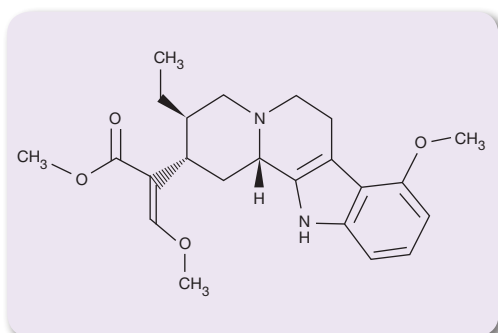
Nome sistematico: 16,17-dideidro-9,17-dimetossi-17,18-seco-20- α -ioimban-16-carbossiacidometilestere.

Numero di registro CAS: 4098-40-2.

Punto di fusione: 104°C.

UVmax: 226, 292 nm.

Solubilità: alcool, cloroformio ed acido acetico.



Nome: specioginina.

Formula Molecolare: C₂₃H₃₀N₂O₄ (peso molecolare = 398,5).

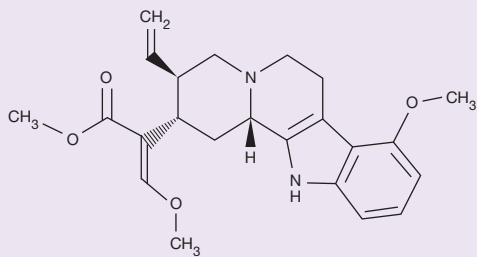
Nome sistematico: 16,17-dideidro-9,17-dimetossi-17,18-secoioimban-16-carbossiacidometilestere.

Numero di registro CAS: non è presente il numero di registro CAS.

Punto di fusione: 214°C.

UVmax: (in alcol etilico): 227, 274, 284, 293 nm.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: painanteina.

Formula Molecolare: $C_{23}H_{28}N_2O_4$ (peso molecolare = 396,5).

Nome sistematico: (α -E,2S,3R,12bS)-indolo-(2,3-a)quinolizina-2-acidoacetico-3-etenil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-8metossi- α -(metossimetilene)-metilestere.

Numero di registro CAS: 1346-36-7.

Punto di fusione: 98°C.

UVmax: (in alcol etilico): 227, 272, 283, 293 nm.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: speciociliatina.

Formula Molecolare: $C_{23}H_{28}N_2O_4$ (peso molecolare = 396,5).

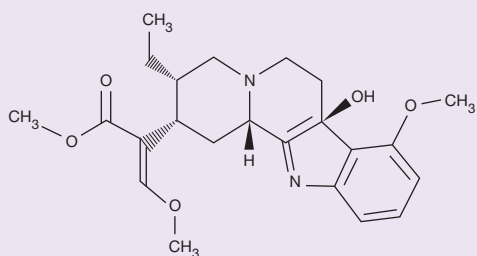
Nome sistematico: (3- β ,16E,20- β)-17,18-seco-3- β ,20- α -ioimban-16-acidocarbossilico,16,17-dideidro-9,17-dimetossi-metilestere.

Numero di registro CAS: non è presente il numero di registro CAS.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: 7- α -7-idrossi-mitraginina.

Formula Molecolare: $C_{23}H_{29}N_2O_5$ (peso molecolare = 413,5).

Nome sistematico: 7- α -7-idrossi 16,17-dideidro-9,17-dimetossi-17,18-seco-20- α -ioimban-16-carbossiacidometilestere.

Numero di registro CAS: non è presente il numero di registro CAS.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: (in alcol etilico): 221, 245, 305 nm.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Uso storico

Il kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) è un albero originario dell'Asia sudorientale, luogo dove la pianta viene utilizzata come droga vegetale da tempo immemorabile. Appartiene alla stessa famiglia botanica della pianta del caffè (Rubiaceae). In Thailandia i nativi hanno sempre utilizzato la pianta per i suoi effetti oppioidi-simili e coca-simili.

Tradizionalmente viene consumato masticando le foglie fresche deprivate della nervatura centrale. Anche le foglie essiccate possono essere masticate ma, poiché dopo l'essiccazione risultano dure, si preferisce sminuzzarle o polverizzarle prima dell'uso. Dalle foglie essiccate e sminuzzate si ricava, per infusione, una bevanda che può essere consumata come un tè. Il kratom può anche essere fumato ma l'effetto risulta meno intenso rispetto a quando viene masticato o bevuto perché la quantità di foglie necessarie per ottenere una dose che abbia un qualche effetto è troppo alta per essere fumata. Un estratto pastoso può essere preparato attraverso una lunga ebollizione delle foglie fresche o secche: con questa procedura l'estratto può essere conservato per lungo tempo.

A bassi dosaggi il kratom trova il suo impiego come stimolante; a dosaggi elevati, come sedativo.

Uso attuale

Attualmente le foglie essiccate e polverizzate di kratom vengono utilizzate da coloro che ricercano sostanze legali dagli effetti stimolanti o da coloro che ricercano invece effetti sedativi-euforici-analgesci.

Legislazione

In Italia né la mitraginina, la specioginina, la painanteina, la speciociliatina, la 7- α -7idrossi-mitraginina come pure l'intera pianta o parti di essa sono incluse nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Il kratom è legale in tutta l'Europa e negli Stati Uniti mentre è illegale in Australia dal febbraio 2004 (Schedule 9 SUSPD: Standard for the Uniform Scheduling of Drugs and Poisons). In Thailandia e Myanmar è stato proibito il consumo della pianta a causa dei suoi effetti narcotici^(2,5).

Proprietà farmaco-tossicologiche

Le foglie di *Mitragyna speciosa* contengono sostanze dotate di proprietà psicoattive quali la mitraginina ed alcaloidi ad essa correlati e vengono utilizzate a scopo ricreazionale come sostituti dell'oppio. Rispetto agli effetti indotti dalla mitraginina pura, quelli derivanti dall'assunzione del kratom sono differenti e ciò sembra essere dovuto alla presenza di altre sostanze che ne riducono l'attività.

La mitraginina è un alcaloide a nucleo indolico, strutturalmente correlato alla psilocibina e all'ergina⁽⁶⁾. Il suo meccanismo d'azione è basato sull'interazione con i recettori oppioidi dove la sostanza agisce da agonista. La mitraginina esercita un'azione depressiva a livello del sistema nervoso centrale simile a quella indotta dagli oppioidi, con una potenza relativa, rispetto alla morfina, pari al 26%⁽⁷⁾.

L'attività analgesica della mitraginina sembra essere legata al gruppo metossile presente in posizione C9 dell'anello indolico. La corinanteidina (9-demetossimitraginina), alcaloide a nucleo indolico privo del gruppo metossilico, che si ritrova in altri generi di piante, non presenta attività analgesica. È stato anche dimostrato che la sostituzione del gruppo metossile con gruppi OH e H produce una variazione dell'attività della molecola, la quale da agonista puro si trasforma rispettivamente in agonista parziale ed antagonista.

La mitraginina pseudoindosile, un derivato ossidativo sintetico della mitraginina, esercita *in vitro* un'attività agonista oppioide con una potenza relativa, rispetto alla morfina, compresa tra il 34 ed il 67%⁽⁷⁾.

Le proprietà analgesiche della mitraginina sono paragonabili a quelle della codeina rispetto alla quale presenta però alcuni vantaggi. A differenza della codeina, infatti, la mitraginina non causa dispnea o emesi, induce una sindrome da astinenza meno marcata, presenta minori effetti anticolinergici e causa una depressione respiratoria meno severa⁽⁸⁾.

In uno studio condotto sull'animale da laboratorio è stato dimostrato che gli effetti analgesici della somministrazione intracerebroventricolare di antagonisti dei recettori μ (ciprodima 1-10 μg) e dei recettori δ per gli oppioidi (natrindolo 1-5 ng) ed il pre-trattamento attraverso la stessa via di somministrazione con antagonisti dei recettori $\mu 1$ (naloxonazina 1-3 μg), antagonizzano in maniera significativa gli effetti antinocicettivi della mitraginina. Lo studio dimostra quindi che le proprietà analgesiche della sostanza sono da attribuire alla stimolazione dei recettori μ e δ per gli oppioidi⁽⁹⁾.

Nel ratto è stato dimostrato che la mitraginina ha anche la capacità di ridurre la secrezione gastrica con un meccanismo basato sulla stimolazione dei recettori per gli oppioidi⁽¹⁰⁾.

Di recente è stato osservato che le deboli proprietà oppioidi della mitraginina non sono da sole sufficienti a spiegare gli effetti oppioide-simili della *Mitragyna speciosa*. È stato perciò ipotizzato che le proprietà della pianta possano essere dovute soprattutto all'attività della 7-idrossimitraginina, una molecola contenuta (seppure in modeste quantità) nelle foglie di *Mitragyna speciosa*, che mostra una notevole potenza ed un'affinità per i recettori oppioidi (in particolare dei recettori μ) rispettivamente circa 13 e 46 volte maggiore rispetto alla morfina ed alla mitraginina⁽⁷⁾.

In particolare è stato osservato che la 7-idrossimitraginina presenta una dose efficace sul 50% degli animali trattati (DE50) pari a 6,51 nmoli/topo, la morfina una DE50 pari a 3,20 nmoli/topo e la mitraginina una DE50 pari a 60,22 nmoli/topo. L'attività antinocicettiva dei composti sopraelencati viene completamente inibita dal naloxone (2 mg/kg)⁽⁷⁾.

Nel topo la 7-idrossimitraginina, somministrata per via orale alle dosi di 5-10 mg/kg, esercita un'attività antinocicettiva superiore a quella di dosi equivalenti di morfina⁽¹¹⁾.

La somministrazione di naloxone ad animali da esperimento trattati cronicamente con la 7-idrossimitraginina provoca la comparsa di segni riferibili ad una grave sindrome d'astinenza. Nei confronti degli effetti analgesici della 7-idrossimitraginina e della morfina si può sviluppare tolleranza crociata⁽¹²⁾.

Gli altri alcaloidi presenti nelle foglie di *Mitragyna speciosa* hanno una potenza relativa rispetto all'attività analgesica della morfina piuttosto bassa (speciogenina: 3%, painanteina: 1%, speciociliatina: 3%)⁽¹³⁾. La speciociliatina (cis-chinolizidina) è lo stereoisomero in posizione C3 della mitraginina (trans-chinolizidina). La sua minore attività analgesica rispetto alla mitraginina è stata attribuita alla configurazione cis ripiegata che sembra essere meno affine nei confronti dei recettori per gli oppioidi⁽⁷⁾. Uno studio recente, nell'indagare l'effetto del kratom sul tratto gastrointestinale dei ratti, ha evidenziato le proprietà antidiarroiche di estratti metanolici della pianta⁽¹⁴⁾. Tra le attività degli estratti dimostrate in laboratorio vi sono quelle antinfiammatoria e antinocicettiva⁽¹⁵⁾ e la capacità di favorire l'ingresso del glucosio nella cellula muscolare; attività questa che può spiegare l'uso come antidiabetico nella medicina popolare dell'Asia sudorientale⁽¹⁶⁾. È stato descritto l'uso del kratom da parte di soggetti affetti da dipendenza da oppiacei al fine di migliorare attenuare il dolore nella sindrome da astinenza. Tale effetto è stato attribuito all'azione agonista che gli alcaloidi della pianta esercitano a livello soprasspinale sui recettori μ e δ per gli oppioidi⁽¹⁷⁾.

Tossicità

Negli adulti l'assunzione di 50 mg di mitragina produce agitazione motoria, Segno di Romberg positivo, tremori al volto, alle estremità e alla lingua.

Dati relativi alla tossicità acuta: non sono noti dati di tossicità acuta per nessuno degli alcaloidi contenuti nella *Mitragyna speciosa*.

Effetti avversi

Non esistono studi scientifici sistematici sugli effetti avversi associati al consumo di kratom nell'uomo. Gli unici dati pubblicati, e relativi ad osservazioni effettuate sull'uomo, sono riportati in uno studio di Jansen e coll.⁽⁶⁾. In esso vengono illustrati casi di dipendenza in individui thailandesi che presentavano eccessiva magrezza, stomaco dilatato, labbra scure e secchezza cutanea. La somministrazione di mitraginina a cinque volontari sani ha invece prodotto la comparsa di effetti cocaino-simili. Viene anche riportato un caso di tossicodipendenza da kratom; il soggetto in questione aveva utilizzato cronicamente la droga manifestando una sindrome da astinenza al momento della cessazione. Al contempo però non aveva mai cercato di aumentare la dose, rimanendo così in buona salute senza perdere peso e mantenendo uno stato fisico e mentale definito "piuttosto normale".

Nel 1975 è stato condotto uno studio su 30 consumatori thailandesi di kratom (consumatori abituali da più di cinque anni). Il 90% dei soggetti osservati aveva masticato (da 3 a 10 volte al giorno) le foglie fresche di *Mitragyna speciosa* o l'aveva assunta sotto forma di polvere. Gli effetti avversi manifestatisi nel gruppo facente parte dello studio includono secchezza delle fauci, minzione frequente, stipsi, perdita dell'appetito, disturbi cardiaci e perdita di peso. La sindrome da astinenza da Kratom comprende manifestazioni di aggressività, dolori muscolo-scheletrici, assenza di lacrimazione e movimenti spasmodici⁽¹⁸⁾.

L'utilizzo del kratom come "Smart Drug" allo scopo di ottenere effetti ricreazionali, è in genere saltuario (non più di una volta a settimana, o una volta ogni 15 giorni) allo scopo di evitare fenomeni di dipendenza. A tal proposito va ricordato che in Thailandia sono stati segnalati alcuni casi di dipendenza da *Mitragyna speciosa*, che si manifesta con segni astinenziali caratterizzati da dolori muscolari, irritabilità, pianto, rinorrea, diarrea e crampi.

Interazioni farmacologiche

Il kratom esercita un'azione depressoria sul sistema nervoso centrale che può essere potenziata dall'associazione con altre sostanze ad attività inibitoria centrale quali alcol, benzodiazepine e narcotici.

Effetti in gravidanza

Non esistono dati sull'uso in gravidanza o durante l'allattamento.

Determinazioni Analitiche

È presente in letteratura scientifica una metodologia per l'analisi della mitraginina, principio attivo della *Mitragyna speciosa*, in urina⁽¹⁹⁾. Non sono, invece, presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi nelle diverse porzioni della pianta.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione analitica della mitraginina in urina

(tratto da: LU S, TRAN BN, NELSEN J L, ALDOUS KM. Quantitative analysis of mitragynine in human urine by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2009; 877: 2499-2505)⁽¹⁹⁾.

L'analisi viene eseguita su urine mediante un cromatografo liquido associato ad uno spettrometro di massa tandem.

Estrazione del campione

A 2 ml di urina si aggiungono 500 µl di tampone fosfato pH 11 e si agita la miscela ottenuta per 30 secondi. Alla miscela si aggiungono 3 ml di terbutilmetil etere e si raccoglie la fase organica che viene successivamente evaporata sotto flusso di azoto a 45°C. L'estratto secco viene quindi risospeso in 1 ml di alcol metilico e 10 µl vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Atlantis HILIC (50 mm x 3.0 mm x 3 µm)

Fase mobile A: ammonio acetato 5 mM

Fase mobile B: alcol metilico

Modalità di separazione: gradiente (fase mobile B: 90% a 100% di B in 3 minuti. Dal 100% di B al 90% di B in 3.9 minuti)

Flusso: 0,25 ml/min

Temperatura colonna: 40°C

Energia di collisione: 45 eV

Voltaggio dello spray: 4500 V

Temperatura della sorgente: 550°C

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva

Tempo di ritenzione della sostanza ricercata

Mitraginina: 2,6 minuti

Frammenti caratteristici della sostanza ricercata

Mitraginina: m/z 399 → 238, 226, 174

Standard

Per lo standard di mitraginina sono state utilizzate foglie di kratom polverizzate acquistate per via telematica.

Curva di calibrazione

Gli standard di calibrazione (range 0,01-5,0 ng/ml) vengono preparati aggiungendo le soluzioni standard a concentrazioni note ai campioni di urine di controllo.

Risultati

Da analisi preliminari è emerso che l'urina conteneva mitraginina con concentrazione ampiamente al di sopra del range della curva di calibrazione. Il campione è stato diluito 20 volte con alcol metilico ed analizzato di nuovo. La concentrazione di mitraginina rilevata è stata di 167 ± 15 ng/ml di urina.

Bibliografia

1. SHELLARD EJ, The alkaloids of *Mitragyna* with special reference to those of *Mitragyna speciosa*, *Kort Bull Narc.* 1974; 26: 41-55.
2. TAKAYAMA H. Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the Rubiaceous plant, *Mitragyna speciosa*. *Chem Pharm Bull.* 2004; 52: 916-928.
3. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10th Ed. Merck & Co., Inc. 1983: p. 891.
4. PONGLUX D, WONGSERIPATANA S, TAKAYAMA H, KIKUCHI M, KURIHARA M, KITAJIMA M, AIMI N, SAKAI SI. A new indole alkaloid, 7-hydroxy-7H-mitragynine, from *Mitragyna speciosa* in Thailand. *Planta Med.* 1994; 60: 580-581.
5. JANSEN KL, PRAST CJ. Ethnopharmacology of kratom and the *Mitragyna* alkaloids. *J Ethnopharmacol.* 1988; 23: 115-119.
6. JANSEN KL, PRAST CJ. Psychoactive properties of mitragynine (kratom). *J Psychoactive Drugs* 1988; 20: 455-457.
7. TAKAYAMA H, ISHIKAWA H, KURIHARA M, KITAJIMA M, AIMI N, PONGLUX D, KOYAMA F, MATSUMOTO K, MORIYAMA T, YAMAMOTO LT, WATANABE K, MURAYAMA T, HORIE S. Studies on the synthesis and opioid agonistic activities of mitragynine-related indole alkaloids: discovery of opioid agonists structurally different from other opioid ligands. *J Med Chem.* 2002; 45: 1949-1956.
8. TAKAYAMA H, AIMI N, SAKAI S. Chemical studies on the analgesic indole alkaloids from the traditional medicine (*Mitragyna speciosa*) used for opium substitute. *Yakugaku Zasshi* 2000; 120: 959-967.
9. THONGPRADICHOTE S, MATSUMOTO K, TOHDA M, TAKAYAMA H, AIMI N, SAKAI S, WATANABE H. Identification of opioid receptor subtypes in antinociceptive actions of supraspinally-administrated mitragynine in mice. *Life Sci.* 1998; 62: 1371-1378.
10. TSUCHIYA S, MIYASHITA S, YAMAMOTO M, HORIE S, SAKAI S, AIMI N, TAKAYAMA H, WATANABE K. Effect of mitragynine, derived from Thai folk medicine, on gastric acid secretion through opioid receptor in anesthetized rats. *Eur J Pharmacol.* 2002; 443: 185-188.
11. MATSUMOTO K, HORIE S, ISHIKAWA H, TAKAYAMA H, AIMI N, PONGLUX D, WATANABE K. Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine in mice: Discovery of an orally active opioid analgesic from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*. *Life Sci.* 2004; 74: 2143-2155.
12. MATSUMOTO K, HORIE S, TAKAYAMA H, ISHIKAWA H, AIMI N, PONGLUX D, MURAYAMA T, WATANABE K. Antinociception, tolerance and withdrawal symptoms induced by 7-hydroxymitragynine, an alkaloid from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*. *Life Sci.* 2005; 78: 2-7.
13. HORIE S, KOYAMA F, TAKAYAMA H, ISHIKAWA H, AIMI N, PONGLUX D, MATSUMOTO K, MURAYAMA T. Indole alkaloids of a Thai medicinal herb, *Mitragyna speciosa*, that has opioid agonistic effect in guinea-pig ileum. *Planta Med.* 2005; 71: 231-236.
14. CHITTRAKARN S, SAWANGJAROEN K, PRASETTHO S, JANCHAWEE B, KEAWPRADUB N. Inhibitory effects of kratom leaf extract (*Mitragyna speciosa* Korth.) on the rat gastrointestinal tract. *J Ethnopharmacol.* 2008; 116: 173-178.
15. SHAIK MOSSADEQ WM, SULAIMAN MR, TENGKU MOHAMAD TA, CHIONG HS, ZAKARIA ZA, JABIT ML, BAHARULDIN MT, ISRAF DA. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Mitragyna speciosa* Korth methanolic extract. *Med Princ Pract.* 2009; 18: 378-384.
16. PURINTRAPIBAN J, KEAWPRADUB N, KANSENALAK S, CHITTRAKARN S, JANCHAWEE B, SAWANGJAROEN K. Study on glucose transport in muscle cells by extracts from *Mitragyna speciosa* (Korth) and mitragynine. *Nat Prod Res.* 2008 10:1-9.
17. BABU KM, MCCURDY CR, BOYER EW. Opioid receptors and legal highs: *Salvia divinorum* and *Kratom*. *Clin Toxicol (Phila).* 2008; 46: 146-152.
18. SUWANLERT S. A study of kratom eaters in Thailand. *Bull Narc.* 1975; 27: 21-27.
19. LU S, TRAN BN, NELSEN JL, ALDOUS KM. Quantitative analysis of mitragynine in human urine by high performance liquid chromatography-tandem, mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2009; 877: 2499-2505.

Muirea puama

(*Liriosma ovata*)



Nome: *Muirea puama*

Famiglia: *Olacaceae*

Genere: *Ptychopetalum ovata*

Specie: *Placoide*

Sinonimi: acanthea marapama, muiratã, muiratam, marapuama

Provenienza: Amazzonia Brasiliana

Principi attivi: muirapuamina

Le proprietà possedute dalla radice e dalla corteccia della *Muirea puama* sono state attribuite ad alcuni componenti in esse contenuti, in particolare modo a numerosi acidi grassi liberi a lunga catena, oli essenziali, fitosteroli, cumarina e ad un alcaloide denominato appunto “muirapuamina”. La presenza di questi composti si articola come segue: muirapuamina (0,5%), grassi (4%), alcaloidi (5%), folbafene (6%), acido α resinico (6%), acido β resinico (7%), nonché tannini ed oli volatili. Pur non essendo ancora ben conosciuto il reale meccanismo d’azione dei principi attivi contenuti nella corteccia e nella radice della *Muirea puama*, si pensa che gli effetti più noti siano dovuti alla sua capacità di funzionare come tonico a livello nervoso, muscolare e circolatorio.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi

Non sono presenti in letteratura dati relativi alla formula molecolare, al nome sistematico, al numero di registro CAS, al punto di fusione, all’UVmax ed alla solubilità della muirapuamina.

Uso storico

Le molteplici proprietà benefiche attribuite dalla tradizione erboristica brasiliana alla *Muirea puama* hanno contribuito alla sua diffusione in epoca coloniale anche nei paesi occidentali, in particolar modo in Francia ed in Inghilterra.

I primi esploratori europei degli anni 1920-1930 notarono che gli indigeni dell’Amazzonia usavano la *Muirea puama* come afrodisiaco e tonico. Una volta portata in Europa divenne parte della medicina erboristica inglese.

Già nel 1925 fu condotto e pubblicato uno studio farmacologico che dimostrava la sua efficacia nei confronti di alcuni disturbi del sistema nervoso e della caduta del desiderio sessuale.

Vista la lunga storia dell’uso di *Muirea puama* in Inghilterra, essa è tutt’ora inserita nella “British Herbal Pharmacopoeia”, un’autorevole fonte sulla medicina erboristica dalla British Herbal Medicine Association, dove è raccomandata per il trattamento della dissenteria e dell’impotenza. È inserita nella Brazilian Pharmacopoeia fin dal 1950⁽¹⁾.

Uso attuale

Attualmente la *Muirea puama* viene utilizzata come tonico psico-fisico; viene riportata un’azione di stimolazione sessuale e quindi viene indicata in alcune forme di impotenza, sia femminile che maschile. Le sue proprietà afrodisiache sono dovute essenzialmente alla presenza della muirapuamina, un alcaloide con azione simile a quella della yohimbina (alcaloide della *Pausinystalia yohimbe*), dotata di eccellenti proprietà stimolanti a livello sessuale. Viene utilizzata anche come digestivo, neurotonico, antireumatico e antinevralgico. Il suo uso viene riportato come efficace nelle astenie gastrointestinali, circolatorie e nella atonia ovarica, e nei dolori mestruali. Per le proprietà neurotoniche, oltre che nei casi di impotenza può essere di aiuto in caso di esaurimenti e di depressioni nervose lievi⁽²⁾.

Legislazione

In Italia né la muirapuamina, né l’intera pianta di *Muirea puama* o parti di essa sono inseriti nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza e al controllo di cui all’articolo 14 del Decreto del Presidente

della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Né in Europa né negli Stati Uniti esistono restrizioni legali a carico della *Muira puama* o del suo principio attivo.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Gli estratti etanolic della *Muira puama* possiedono proprietà nootropiche⁽³⁾, antiossidanti⁽⁴⁾ e neuroprotettive⁽⁵⁾. Gli studi effettuati nei topi sulla memoria sia a breve che a lungo termine hanno messo in evidenza un'azione della pianta anche sui recettori β -adrenergici e D_1 per la dopamina. Gli effetti sul sistema nervoso centrale sopra riportati a carico degli estratti alcolici della *Muira puama* sono accentuati da sostanze farmacologicamente attive quali spiperone e pindolo, antagonisti della recettori serotonina $5HT_{2A}$ ⁽⁶⁾.

Gli effetti più noti sono dovuti alla capacità di agire come tonico a livello nervoso, muscolare e circolatorio. È verosimile un'azione della *Muira puama* sui sistemi "catecolaminergici" del sistema nervoso centrale ed i suoi principi attivi funzionerebbero da precursori dei neurotrasmettitori cerebrali. Studi clinici hanno dimostrato che l'utilizzo della *Muira puama* migliorerebbe lo stato erettile dell'uomo e le funzioni sessuali, il vigore e il desiderio sia nell'uomo che nella donna⁽⁷⁾.

Tossicità

Da uno studio effettuato su estratti di piante contenenti anche la *Muira puama* non sono stati messi in evidenza segni di tossicità⁽⁸⁾.

Effetti avversi

Non esistono dati su eventuali effetti collaterali significativi dovuti all'uso di *Muira puama*.

Interazioni farmacologiche

Non sono state riportate possibili interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

Non esistono dati sull'uso in gravidanza o durante l'allattamento.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi del principio attivo della *Muira puama* né in liquidi biologici né nelle diverse porzioni della pianta.

Bibliografia

1. <http://www.erboristeriadulcamara.com/public/shopping/dettagli.asp?id=773>
2. <http://www.erboristeriaedaltro.com/BORRI%20MUIRA%20PUAMA.html>
3. DA SILVA AL, PIATO ALS, BARDINI S, NETTO CA, NUNES DS, ELISABETSKY E. Memory retrieval improvement by *Ptychopetalum olacoides* in young and aging mice, *J Ethnopharmacol* 2004; 95: 199-203.
4. SIQUEIRA IR, CORDOVA CS, CRECZYNSKI-PASA T, ELISABETSKY E, D.S. NUNES DS, NETTO CA. Antioxidant action of an ethanolic extract of *Ptychopetalum olacoides* Benth (Olacaceae), *Pharm Biol* 2002; 40: 374-379.
5. SIQUEIRA IR, CIMAROSTI H, FOCHESSATTO C, NUNES DS, SALBEGO C., ELISABETSKY E. Neuroprotective effects of *Ptychopetalum olacoides* Benth (Olacaceae) on oxygen and glucose deprivation induced damage in rat hippocampal slices. *Life Sci* 2004; 75: 1897-1906.
6. DA SILVA A L, FERRIERA JG, DA SILVA MARTINS B, OLIVEIRA S, MAI N, NUNES DS, ELISABETSKY E. Serotonin receptors contribute to the promnesic effects of *P. olacoides* (Marapuama). *Physiol & Behavior* 2008; 95: 88-92
7. ROWLAND DL, TAI W. A review of plant-derived and herbal dysfunctions approaches to the treatment of sexual. *J. Sex Marital Ther.* 2003; 29: 185-205.
8. OLIVEIRA CH, MORAES MEA, MORAESFERNANDO MO, BEZERRA AF, ABIB E, DE NUCCI G. Clinical toxicology study of an herbal medicinal extract of *Paullinia cupana*, *Trichilia catigua*, *Ptychopetalum olacoides* and *Zingiber officinale* (Catuama®) in healthy volunteers. *Phytother. Res.* 2005; 19: 54-57.

Pausinystalia yohimbe

(yohimbe)



Nome: *Pausinystalia yohimbe*

Famiglia: Rubiaceae

Genere: *Pausinystalia* (*Corynanthe*)

Specie: *Pausinystalia yohimbe* [K.Schumann]

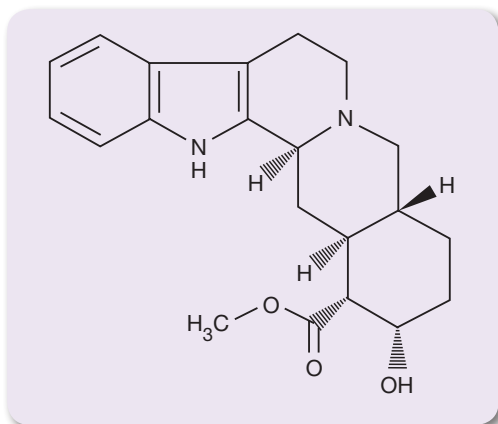
Sinonimi: corynanthe yohimbe; yohimbe, ketum; kutum; biak; biak-biak

Provenienza: Africa Occidentale: Nigeria, Camerun, Congo

Principi attivi: yohimbina, α -yohimbina, delta-yohimbina, allo-yohimbina, corinanteina⁽¹⁾

La *Pausinystalia yohimbe* contiene fino al 6% di alcaloidi totali di cui il 10-15% di yohimbina⁽¹⁾. La yohimbina è l'alcaloide principale (nonché l'alcaloide più studiato) estratto dalla corteccia di *Pausinystalia yohimbe* dell'Africa occidentale. La qualità e la quantità di yohimbina nella corteccia è altamente variabile, raggiungendo l'*optimum* quali-quantitativo nella corteccia dei fusti principali. La stessa concentrazione di principio attivo è soggetta anche a delle oscillazioni stagionali, essendo massima durante la stagione delle piogge e minima durante la stagione secca. Normalmente si utilizza la corteccia sminuzzata sciolta in acqua o alcol.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: yohimbina.

Formula Molecolare: $C_{21}H_{26}N_2O_3$ (peso molecolare = 354,4).

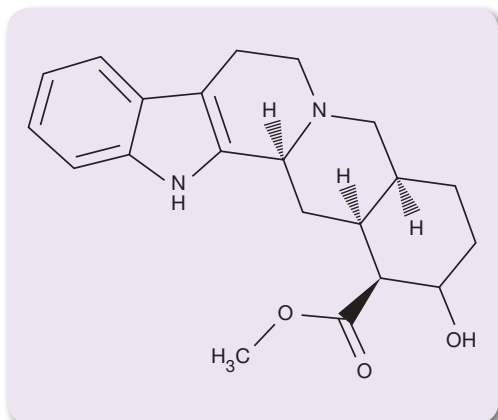
Nome sistematico: yoimbano-16- α -acido carbossilico, 17- α -idrossi metilestere.

Numero di registro CAS: 146-48-5.

Punto di fusione: 241°C.

UVmax: (alcol metilico) 226, 280, 291 nm.

Solubilità: scarsamente solubile in acqua, moderatamente solubile in etere; solubile in alcol, cloroformio, benzene caldo.



Nome: α -yohimbina.

Formula Molecolare: $C_{21}H_{26}N_2O_3$ (peso molecolare = 354,4).

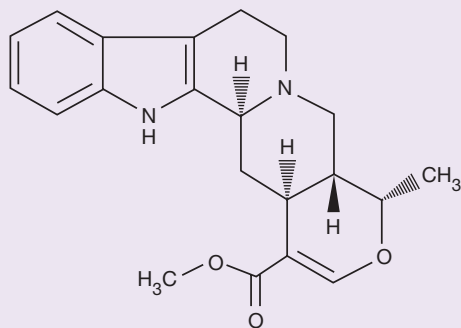
Nome sistematico: yoimbano-20- α -16- β -acido carbossilico, 17- α -idrossi metilestere.

Numero di registro CAS: 131-03-3.

Punto di fusione: 243,5°C.

UVmax: (alcol metilico) 227, 281 nm.

Solubilità: insolubile in acqua, moderatamente solubile in etere e benzene, alcol metilico ed alcol etilico caldo.



Nome: delta-yohimbina.

Formula Molecolare: C₂₁H₂₄N₂O₃ (peso molecolare = 352,4).

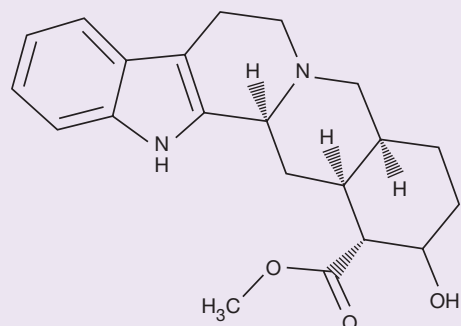
Nome sistematico: ossayoimbano-16-acido carbossilico, 16,17-dideidro 19- α -metil- metilestere.

Numero di registro CAS: 483-04-5.

Punto di fusione: 258°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: allo-yohimbina.

Formula Molecolare: C₂₁H₂₆N₂O₃ (peso molecolare = 354,4).

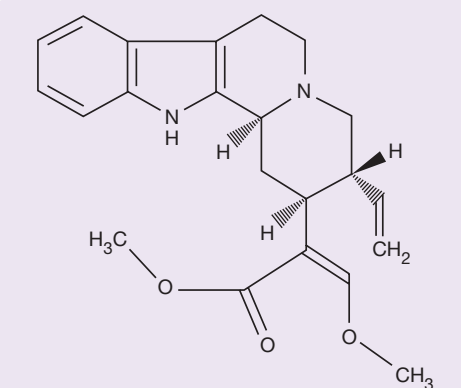
Nome sistematico: yoimbano-20- α -16- α -acido carbossilico, 17- α -idrossi-metilestere.

Numero di registro CAS: 522-94-1.

Punto di fusione: 135-140°C.

UVmax: (alcol metilico) 225, 280, 290 nm.

Solubilità: insolubile in acqua, solubile in alcol metilico, alcol etilico, piridina.



Nome: corinanteina.

Formula Molecolare: C₂₂H₂₆N₂O₃ (peso molecolare = 366,4).

Nome sistematico: 17-18 secoyoimbano-16-acido carbossilico, 16,17, 18,19-tetraidro, 17 metossi-metilestere.

Numero di registro CAS: 18904-54-6.

Punto di fusione: la forma α fonde a 103-107°C, la forma β fonde a 165-166°C.

UVmax: (alcol metilico) 227, 280, 291 nm.

Solubilità: il cloridrato di corinanteina è solubile in alcol e debolmente in acqua.

Uso storico

Tradizionalmente la *Pausinystalia yohimbe* (o yohimbe) viene utilizzata nel trattamento dell'impotenza maschile e nel trattamento di una vasta gamma di problemi di tipo vascolare. Il suo uso storico, tuttavia, è quello che la vede impiegata come "afrodisiaco" ⁽²⁾. La pianta viene consumata polverizzando o macinando la corteccia, ed è assunta come liquido dopo la bollitura in acqua assieme ad altre erbe.

Uso attuale

Lo yohimbe viene talvolta utilizzato dagli atleti per aumentare le proprie performance, nonché dai cantanti per ottenere maggior chiarezza del tono di voce durante le lunghe tournée. I consumatori occidentali ne ricercano soprattutto le proprietà afrodisiache. È possibile trovare ed acquistare yohimbe in capsule, spesso in miscela assieme ad altre erbe (damiana, ginseng, guaranà, *Muirá puama*) su siti Internet che vendono liberamente "Smart Drugs". Il consumatore viene attratto dalle proprietà afrodisiache pubblicizzate: "...aumenta le sensazioni erotiche e sessuali, è afrodisiaco e potenzia il vigore sessuale...".

Legislazione

In Italia nè yohimbina, α -yohimbina, delta-yohimbina, allo-yohimbina, corinanteina, né l'intera pianta o parte di essa sono inserite nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Tuttavia, in Italia, lo yohimbe è inserito nell'elenco del Ministero della Salute, degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari⁽³⁾. La Finlandia, la Norvegia, l'Australia e il Canada hanno reso illegale la vendita e il commercio dello yohimbe perché ritenuto pericoloso per la salute. Lo yohimbe non è sottoposto a controllo negli Stati Uniti: è possibile infatti comprare, vendere, coltivare e possedere senza licenza o prescrizione l'intera pianta o i suoi estratti. Qualora la pianta o i suoi derivati siano venduti come integratori alimentari, occorre che la vendita sia conforme alle leggi statunitensi relative agli integratori.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La maggior parte delle ricerche che riguardano la *Pausinystalia yohimbe* sono state effettuate in realtà sulla yohimbina, il principale alcaloide presente negli estratti della pianta. La yohimbina è un potente antagonista dei recettori α -1 adrenergici⁽⁴⁾; incrementando la dose si ha blocco dei recettori serotoninergici e dopaminergici, mentre a dosi ancora più elevate la sostanza può agire da anestetico locale⁽⁵⁾.

A livello centrale la yohimbina è in grado di bloccare i recettori α -2 adrenergici pre-sinaptici con inibizione del rilascio di noradrenalina. Come conseguenza di questo effetto il metabolismo della noradrenalina viene incrementato ed i suoi livelli cerebrali e spinali si riducono⁽⁶⁾. L'effetto della yohimbina è più marcato sui recettori α -adrenergici pre-sinaptici piuttosto che su quelli post-sinaptici⁽⁷⁻⁸⁾.

Studi *in vivo* sull'animale hanno dimostrato che la yohimbina somministrata alle dosi di 0,5 - 1 mg/kg per via intraperitoneale è in grado, agendo sui recettori adrenergici, di antagonizzare in maniera significativa gli effetti comportamentali indotti dall'LSD (dietilamide dell'acido lisergico)⁽⁹⁾.

A livello simpatico la yohimbina incrementa l'attività colinergica e riduce l'attività adrenergica. La sua azione sui vasi sanguigni periferici è simile a quella della reserpina sebbene l'effetto sia più rapido e di minore durata⁽¹⁰⁾.

Nell'uomo, la yohimbina è in grado di influenzare il comportamento sessuale⁽¹¹⁾. L'alcaloide infatti, attraverso il blocco dei recettori α -2 adrenergici, incrementa l'afflusso e riduce il deflusso sanguigno a livello dei corpi cavernosi mantenendone il riempimento e quindi l'erezione⁽¹²⁾. Va comunque evidenziato che secondo la FDA americana (Food and Drug Administration), sebbene fino alla metà degli anni '90 la yohimbina sia stata ampiamente utilizzata per il trattamento delle disfunzioni erettili, la sua efficacia in tal senso non è stata mai provata in maniera inequivocabile⁽¹³⁾. La mancanza di prove certe di efficacia della yohimbina nel trattamento delle disfunzioni erettili è stata confermata anche dalle linee guida dell'American Urological Association⁽¹⁴⁾.

La yohimbina agisce da stimolante centrale e ad alte dosi può esercitare un effetto ansiogeno. Responsabili di questo effetto, prevenuto dalla somministrazione di diazepam, potrebbero essere il blocco dei recettori α -2 adrenergici ed un aumento del rilascio corticale di sostanze colecistochinino-simili⁽¹⁵⁾.

In uno studio condotto su volontari sani è stato dimostrato che la yohimbina, somministrata per via orale, inibisce *ex vivo* l'aggregazione piastrinica indotta dall'adrenalina. Nello studio il farmaco è stato somministrato in singole dosi di 4, 8 e 12 mg. L'effetto antiaggregante è stato osservato a partire dalla dose di 8 mg, mentre alla dose di 12 mg la sua durata è risultata di almeno 10 ore. Nessuna delle dosi somministrate ha determinato variazioni della pressione ematica, della frequenza cardiaca o dei livelli plasmatici di catecolamine e glucosio⁽¹⁶⁾.

La yohimbina oltrepassa con facilità la barriera ematoencefalica e, una volta nel sistema nervoso centrale, antagonizza i recettori serotoninergici periferici, causa incremento dell'attività motoria, eccitazione, tremori e rilascio di ormone anti-diuretico (ADH). La liberazione di ADH causa, a sua volta, ritenzione idrica, incremento della pressione ematica e della frequenza cardiaca⁽¹⁷⁾.

Tossicità

Dati relativi alla tossicità acuta della yohimbina

Nell'uomo - TDL dopo somministrazione orale: 0,643 mg/kg
Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 16 mg/kg
Nel topo - DL 50 dopo somministrazione orale: 43 mg/kg
Nel topo - DL 50 dopo somministrazione sottocutanea: 37 mg/kg
Nel coniglio - DLo dopo somministrazione intravenosa: 11 mg/kg
Nel coniglio - DLo dopo somministrazione sottocutanea: 50 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della corinanteina

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intravenosa: 35 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della α -yohimbina

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 80 mg/kg
Nel topo - DLo dopo somministrazione orale: 2500 mg/kg
Nel ratto - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 50 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della allo-yohimbina

Nel topo - DLo dopo somministrazione orale: 2500 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della δ -yohimbina

Nel bambino - DLo dopo somministrazione orale: 12,5 mg/kg
Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 165 mg/kg
Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 400 mg/kg
Nel topo - DL50 dopo somministrazione intravenosa: 20 mg/kg
Nel ratto - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 200 mg/kg
Nel ratto - DL50 dopo somministrazione intravenosa: 24 mg/kg
Nel ratto - DL50 dopo somministrazione orale: 750 mg/kg

Effetti avversi

Gli effetti avversi associati all'uso di yohimbina includono incremento della pressione ematica e della frequenza cardiaca⁽¹⁸⁾, stati di ansia, sonnolenza e sintomi maniacali⁽¹⁹⁻²¹⁾. Più raramente piloerezione, rinorrea, riduzione della diuresi ed uno stato di eccitazione centrale generalizzato che si manifesta con incremento dell'attività motoria, agitazione, irritabilità e tremori. In alcuni casi sono state segnalate anche parestesie, difficoltà a coordinare i movimenti e stati dissociativi.

In letteratura è riportato il caso di un uomo di 42 anni che, in seguito all'assunzione di yohimbina per il trattamento dell'impotenza, ha sviluppato un'eruzione cutanea eritrodermica accompagnata da insufficienza renale progressiva e da una sindrome simil-lupoide⁽²²⁾.

In un altro paziente affetto da impotenza, a seguito dell'assunzione di yohimbina, si è manifestata una reazione avversa caratterizzata da broncospasmo. Alla base di questa reazione sembra esserci un aumento del tono colinergico con conseguente incremento delle contrazioni e delle secrezioni bronchiali⁽²³⁾. È stato anche descritto un caso di priapismo refrattario al trattamento associato alla ingestione di un estratto di yohimbe che ha richiesto la effettuazione di uno shunt a livello dei corpi cavernosi⁽²⁴⁾.

In un articolo apparso su "Consumer Report" (rivista scientifica ufficiale del Sindacato dei Consumatori negli Stati Uniti) la yohimbina è stata segnalata come "potenzialmente pericolosa" ed è stata inserita in un elenco di dodici prodotti di origine vegetale associati all'insorgenza di importanti effetti avversi⁽²⁵⁾.

Nel novembre del 2001 la Food and Drug Administration (FDA) ha messo in guardia i consumatori dall'assumere un integratore alimentare utilizzato per perdere peso contenente yohimbina ed altri principi farmacologicamente attivi (norefedrina, caffeina, diiodotironina ed usniato di sodio), poiché sospettato di epatotossicità⁽²⁶⁾.

L'overdose di yohimbina si manifesta con incremento della salivazione, midriasi, diarrea, ipotensione e con un effetto inotropo negativo. La morte può sopraggiungere per insufficienza cardiaca⁽¹⁹⁾. Il trattamento prevede lo svuotamento del tratto gastrointestinale (induzione del vomito e/o lavanda gastrica), somministrazione di carbone attivo, monitoraggio dei potenziali disturbi del ritmo cardiaco, eventuale somministrazione di fisostigmina, somministrazione di elettroliti ed infusione di bicarbonato di sodio per trattare le eventuali acidosi metaboliche⁽¹⁹⁾.

Negli ultimi anni si è diffuso il consumo di yohimbina tra i body builder per i suoi presunti effetti lipolitici e simpatico-mimetici. Recentemente è stato riportato il caso di un body builder italiano di 37 anni che ha manifestato sintomi quali malessere, vomito, ipertensione arteriosa, perdita di coscienza e convulsioni a seguito dell'ingestione di elevate quantità di yohimbina (5 g)⁽²⁷⁾.

Interazioni farmacologiche

La yohimbina può interagire con numerosi farmaci causando reazioni avverse caratterizzate da ipertensione arteriosa, tremori, insonnia, palpitazioni e ansia⁽²⁸⁾.

In particolare possono verificarsi interazioni con:

- Inibitori delle monoamino-ossidasi: si può avere amplificazione degli effetti ipertensivi⁽²⁹⁾.
- Sibutramina: utilizzata per il controllo dell'appetito nei soggetti obesi. Il farmaco inibisce l'uptake della serotonina e della noradrenalina nei tessuti periferici; la yohimbina potenzia questo effetto e di conseguenza può incrementare il rischio di crisi ipertensive⁽³⁰⁾.
- Clonidina: la yohimbina può competere con la clonidina a livello del recettore α_2 adrenergico determinando inibizione dell'attività antiipertensiva.
- Morfina: la yohimbina può incrementare l'analgesia e gli effetti avversi associati all'uso di morfina⁽³¹⁾.
- Naloxone: associato alla yohimbina determina nervosismo, ansia, tremori, palpitazioni, nausea, sbalzi di temperatura e alterazione dei livelli plasmatici di cortisolo⁽³²⁾.

La yohimbina può causare riduzione della efficacia antiipertensiva dei seguenti farmaci⁽³³⁾:

- ACE-inibitori
- Antagonisti recettoriali dell'angiotensina
- β -bloccanti
- Calcio-antagonisti
- Diuretici
- Guanabenz
- Guanadrel
- Guanetidina
- Guanfacina
- Idralazina
- Minoxidil
- Reserpina
- Metildopa

La yohimbina può determinare aumento del rischio di episodi maniacali in pazienti bipolari e non, trattati con i seguenti farmaci⁽³⁴⁾:

- Carbamazepina
- Litio
- Acido valproico
- Desipramina

La yohimbina può causare crisi ipertensive se associata ai seguenti farmaci ⁽²⁸⁾:

- Tiroxina
- Clomipramina
- Sinefrina ed efedrina

Effetti in gravidanza

Lo yohimbe non dovrebbe essere usato in gravidanza ⁽³⁵⁾.

Determinazioni Analitiche

La letteratura scientifica riporta una metodologia per l'analisi della yohimbina, principio attivo della *Pausinystalia yohimbe*, in urina ⁽³⁶⁾ e due metodiche per l'analisi di diversi principi attivi nella corteccia dell'albero ^(37,38). La prima metodologia impiegata per l'analisi dei principi attivi nella corteccia prevede l'utilizzo di un gas cromatografo accoppiato alla spettrometria di massa ⁽³⁷⁾, mentre la seconda prevede l'utilizzo sia di un'elettroforesi capillare accoppiata ad uno spettrofotometro con fotomoltiplicatore a serie di diodi che di un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa ⁽³⁸⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione della yohimbina nelle urine

(tratto da: BJÖRNSTAD K, BECK O, HELANDER A. A multi-component LC-MS/MS method for detection of ten plant-derived psychoactive substances in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009; 877: 1162-1168) ⁽³⁶⁾.

L'analisi viene eseguita su campioni di urina mediante un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrometro di massa tandem (LC-MS/MS).

Estrazione del campione

50 µl di urine vengono diluiti aggiungendo 150 µl di acqua distillata contenente lo standard interno (dimetilriptamina-D4, 200 µg/L). 10 µl della soluzione così ottenuta vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Hypersil GOLD (100 x 2,1 mm x 5 µm)

Fase mobile A: acido formico 10 mM e acetonitrile (99:1 v/v)

Fase mobile B: acido formico 10 mM e acetonitrile (40:60 v/v)

Modalità di separazione: gradiente lineare (fase mobile B: tra 0.00-10.00 minuti, dall'0% al 100%; tra 10.01-14.00 minuti 0%)

Flusso: 0,2 ml/min

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva

Temperatura della sorgente: 350°C

Pressione del gas di nebulizzazione: 20 psi

Voltaggio del capillare: 5000 V

Energia di collisione: 41 eV

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Yohimbina: 7,67 minuti

Dimetilriptamina-D4 (standard interno): 6,37

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Yohimbina: m/z 355 → 144, 212

Dimetiltriptamina-D4 (standard interno): m/z 193 → 148

Standard

Lo standard di yohimbina utilizzato nelle analisi si può acquistare presso la ditta Chromadex (Santa Ana, CA, USA).

Lo standard interno è stato sintetizzato presso il laboratorio che ha svolto lo studio.

Curva di calibrazione

La curva di calibrazione in urina è stata preparata coprendo il range di concentrazioni da 5 a 5000 µg/L.

Risultati

Le urine analizzate sono state ottenute da pazienti recatisi al pronto soccorso per sospetta intossicazione da parte di diverse piante psicoattive, tra cui la *Pausinystalia yohimbe*. Tra i campioni di urine esaminati in questo studio nessuno è risultato positivo alla yohimbina.

Bibliografia

1. http://www.pureworld.com/redirect_pw2n.html
2. SUNDERLAND T, TCHOUNDJEU Z, NGO-MPECK. The exploitation of *Pausinystalia yohimbe*. *Med Plant Cons.* 2000; 6: 21-22.
3. yohimbe. *Med Plant Cons.* 2000; 6: 21-22.
3. L'elenco delle piante e degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
4. LANGER SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev.* 1980; 32: 337-362.
5. GOLDBERG MR, ROBERTSON D. Yohimbine: a pharmacological probe for study of the alpha-2-adrenoreceptor. *Pharmacol Rev.* 1983; 35: 143-180.
6. ANDEN N, GRABOWSKA M. Pharmacological evidence for a stimulation of dopamine neurons by noradrenaline neurons in the brain. *Eur J Pharmacol.* 1976; 39: 275-282.
7. BROWN J. Effects of alpha adrenoceptor agonists and antagonists and of antidepressant drugs on pre and postsynaptic alpha adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 1980; 67: 33-40.
8. DREW GM. Effects of alpha adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and post synaptically located alpha adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 1976; 36: 313-320.
9. MUSTAFA SM., BAVADEKAR SA., MA G., MOORE BM., FELLER DR., MILLER DD. Synthesis and biological studies of yohimbine derivatives on human α_2c -adrenergic receptors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005; 15: 2758-2760.
10. ANON. Yohimbine hydrochloride. Mosby, Inc 1998. Available at: <http://www.Rxlist.com> (cited 1/6/00).
11. RILEY AJF. Yohimbine in the treatment of erectile disorder. *Br J Clin Pract Suppl.* 1994; 48:133-136.
12. BAUM NY. Treatment of impotence. 1. Nonsurgical methods. *Postgrad Med.* 1987; 81: 133-6.
13. BRINDLEY GS. Pilot experiments on the actions of drugs injected into the human corpus cavernosum penis. *Br J Pharmacol.* 1986; 87: 495-500.
14. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/transcripts/3602b1c.pdf>
15. <http://www.auanet.org/guidelines/>
16. BECKER C, HAMON M & BENOLIEL JJ. Prevention by 5-HT1A receptor agonists of restraint stress- and yohimbine-induced release of cholecystokinin in the frontal cortex of the freely moving rat. *Neuropharmacology.* 1999; 38: 525-532.
17. BERLIN I, CRESPO-LAUMONNIER B, COURNOT A et al. The alpha-2-adrenergic receptor antagonist yohimbine inhibits epinephrine-induced platelet aggregation in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1991; 49: 362-369.
18. HARDMAN JG, LIMBIRD LE, MOLINOFF PB et al. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. McGraw-Hill, New York, NY, 1996.
19. LACOMBLEZ L, BENSIMON G, ISNARD F et al. Effect of yohimbine on blood pressure in patients with depression and orthostatic hypotension induced by clomipramine. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 45: 241-251.
20. FLEMING T. *PDR for Herbal Medicines*, Medical Economics company, Montvale, NJ. 1998.
21. TYLER VE. *Herbs of Choice: The Therapeutic use of phytomedicinals*. Pharmaceutical Products Press, New York, NY. 1991.
22. SANDLER B, ARONSON P. Yohimbine-induced cutaneous drug eruption, progressive renal failure, and lupus-like syndrome. *Urology.* 1993; 41: 343-345.
23. LANDIS E, SHORE E. Yohimbine-induced bronchospasm. *Chest.* 1989; 96: 1424.
24. MYERS A, BARRUETO F JR. Refractory priapism associated with ingestion of yohimbe extract. *J Med Toxicol.* 2009; 5: 223-225.
25. [AUTORI NON ELENCATI]. Dangerous supplements: still at large. *Consum Rep.* 2004; 69: 12-17.
26. [AUTORI NON ELENCATI]. Dietary supplement warning. *FDA Consum.* 2002; 36: 4

27. GIAMPRETTA A, LONATI D, LOCATELLI C, ROCCHI L, CAMPAILLA MT. Acute neurotoxicity after yohimbine ingestion by a body builder. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009; 47: 827-9.
28. FIRENZUOLI F. *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci*. Ed. Tecniche Nuove. 2001
29. FUGH-BERMAN A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000; 355: 134-138.
30. JORDAN J, SHARMA AM. Potential for sibutramine-yohimbine interaction? *Lancet*. 2003; 361: 1826.
31. GEAR RW, GORDON NC, HELLER PH et al. Enhancement of morphine analgesia by the alpha2-adrenergic antagonist yohimbine. *Neuroscience*. 1995; 66: 5-8.
32. CHARNEY DS, HENINGER GR. Alpha-2-adrenergic and opiate receptor blockade. Synergistic effects on anxiety in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43: 1037-1041.
33. MUSSO NR, VERGASSAOL C, PJENDE A. Yohimbine effects on blood pressure and plasma catecholamines in human hypertension. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 565-571.
34. PRICE LH, CHARNEY DS, HENINGER GR. Three cases of manic symptoms following yohimbine administration. *Am J Psychiatry*. 1984; 141:1267-1268.
35. FETROW CW, AVILA JR. *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. Springhouse Co, Springhouse, PA, 1999.
36. BJÖRNSTAD K, BECK O, HELANDER A. A multi-component LC-MS/MS method for detection of ten plant-derived psychoactive substances in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009; 877: 1162-1168.
37. BETZ JM, WHITE KD, DER MARDEROSIAN AH. Gas chromatographic determination of yohimbine in commercial yohimbe products. *J AOAC Int*. 1995; 78: 1189-1194.
38. QINHUA C, PENG L, ZHUI Z, KAIJUN L, JIA L, QIANG L. Analysis of yohimbe alkaloid from *Pausinystalia yohimbe* non-aqueous capillary electrophoresis and gas chromatography-mass spectrometry *J Sep Sci* 2008; 31: 2211-2218.

Piper methysticum

(kava-kava)



Nome: *Piper methysticum*, kava-kava

Famiglia: Piperaceae

Genere: *Piper*

Specie: *Piper methysticum*

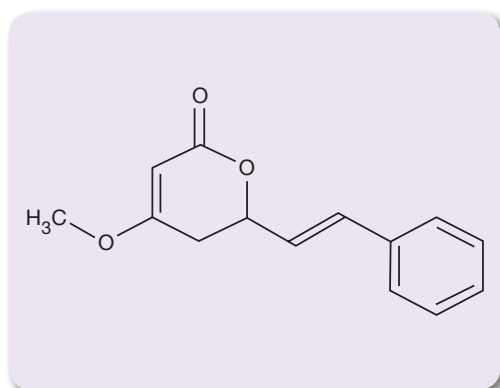
Sinonimi: awa, ava, yaqona, saku, pepe inebriante

Provenienza: Oceania

Principi attivi: kavaina, diidrokavaina, metisticina, diidrometisticina, yangonina

Il *kava-kava* o la *kava-kava* (o Yaqona o Sakau o Kawa Kawa) è una bevanda antichissima, a base di un'erba (*Piper methysticum*), usata nelle popolazioni del Pacifico del Sud. Si pensa che la pianta sia originaria della Melanesia, anche se è da molto tempo radicata anche nelle isole della Polinesia⁽¹⁾. La pianta fa parte della famiglia del pepe nero, il suo principale principio attivo si chiama kavaina e si trova concentrato nelle radici. Le radici asciugate vengono pestate sino a ridurle in polvere che viene venduta anche in sacchetti nei supermercati locali o spedita in tutto il mondo da ditte specializzate. Il *kava-kava*, se preso a piccole dosi, produce una sensazione di benessere, acuisce le facoltà intellettuali e rende sopportabile la fatica. Quando si prende a dosi medie compare l'effetto muscolorilassante (rilassamento muscolare) e spasmolitico, predisponendo ad un sonno tranquillo e pacificatore, ricco di sogni piacevoli. Dosi alte conducono ad un sonno profondo.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: kavaina.

Formula Molecolare: C₁₄H₁₄O₃ (peso molecolare = 230,3).

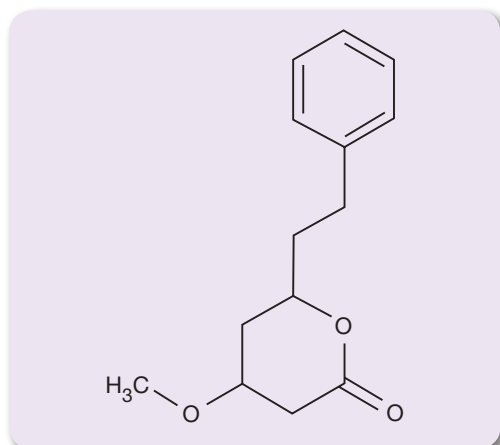
Nome sistematico: 2,6-acido eptadienoico, 5-idrossi-3-metossi-7-fenil-, delta-lattone.

Numero di registro CAS: 1635-33-2.

Punto di fusione: 146°C.

UVmax: 210, 245, 282 nm.

Solubilità: solubile in acetone, etere, alcol metilico, leggermente solubile in esano.



Nome: diidrokavaina.

Formula Molecolare: C₁₄H₁₆O₃ (peso molecolare = 232,2).

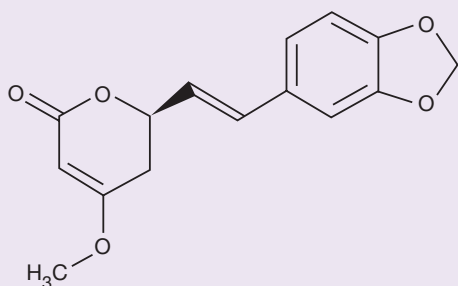
Nome sistematico: 4-metossi-2-fenil-2,3-didropiran-6-one.

Numero di registro CAS: 587-63-3.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: metisticina.

Formula Molecolare: $C_{15}H_{14}O_5$ (peso molecolare = 274,2).

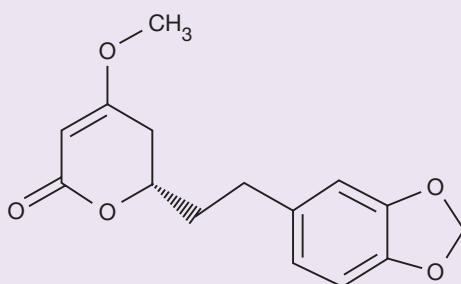
Nome sistematico: (R)-5,6-diidro-4-metossi-6-(3,4-(metilendiossi)stiril)-2H-piran-2-one

Numero di registro CAS: 495-85-2.

Punto di fusione: 137°C.

UVmax: 226, 267, 306 nm.

Solubilità: alcol etere, acetone.



Nome: diidrometisticina.

Formula Molecolare: $C_{15}H_{16}O_5$ (peso molecolare = 276,2).

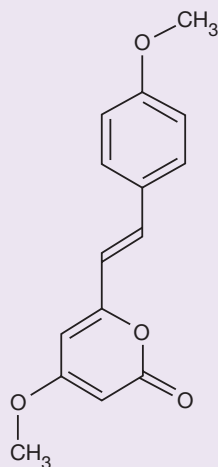
Nome sistematico: (2S)-2-[2-(1,3-benzodiossi-5-il)etil]-4-metossi-2,3-diidropiran-6-one.

Numero di registro CAS: 19902-91-1.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: yangonina.

Formula Molecolare: $C_{15}H_{14}O_4$ (peso molecolare = 258,2).

Nome sistematico: 4-metossi-6-(β-(p-anisil)vinil)-α-pirone.

Numero di registro CAS: 500-62-9.

Punto di fusione: 156°C.

UVmax: 360 nm.

Solubilità: alcol, acido acetico glaciale, etil acetato, acetone; parzialmente solubile in benzene, etere.

Uso storico

Da almeno 3.000 anni il *kava-kava* è la «bevanda nazionale» della Polinesia e della Melanesia, dove riveste un importante ruolo culturale. I reali e i nobili preparavano questa bevanda per le cerimonie religiose e politiche e quasi ogni tribù aveva un proprio rituale per l'uso del *kava-kava*. Questa bevanda tradizionale svolge ancora un ruolo chiave nelle società Fijane, Samoane e Tongane, nella quali viene bevuta durante le cerimonie per onorare gli ospiti, unire i partecipanti e rafforzare le identità sociali. In Occidente il *kava-kava* è stato largamente utilizzato come farmaco da automedicazione per il trattamento degli stati depressivi e ansiosi e della sindrome pre-mestruale, in virtù delle sue proprietà sedative, ansiolitiche, antidepressive e miorilassanti⁽²⁾.

Uso attuale

Ancora oggi si crede che il *kava-kava* ristabilisca la resistenza fisica e quella afrodisiaca e lenisca i dolori di stomaco e molte altre indisposizioni. Oltre che bere la radice pestata, il *kava-kava* è usato anche per purificare gli ambienti allo scopo di scacciare le malattie.

La sua attività ansiolitica e sedativa è particolarmente utile in soggetti con stato di ansia e tensione emotiva, con manifesta difficoltà ad addormentarsi, tremori, ipereccitabilità, tensioni, muscolari, tic nervosi, etc.⁽³⁾. Tuttavia questa pianta non sembra poter modificare in senso depressivo la vigilanza, come invece fanno i sedativi di sintesi. Un altro effetto del *kava-kava*, svolto a livello del sistema nervoso centrale, è quello di rilassare la muscolatura⁽⁴⁾. Può provocare disturbi della pelle o allergie cutanee, che però scompaiono rapidamente dopo la sospensione dell'assunzione. Inoltre, può aumentare l'effetto di quasi tutti gli psico-farmaci ed esaltare gli effetti dell'alcol sull'organismo.

Legislazione

In Italia nè la kavaina nè la pianta di *Piper methysticum* o parti di essa sono inseriti nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche.

Il *kava-kava* si è sempre dimostrato un rimedio sicuro⁽⁵⁾, tuttavia in tempi recenti è stato associato ad alcuni casi di tossicità epatica, che ne hanno determinato il ritiro dal commercio in numerosi Paesi a partire dal 2001. In Italia per tutelare la salute del cittadino il Ministero della Salute, con il Decreto del 29 maggio 2002 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 141 del 18 giugno 2002, ha vietato la vendita di prodotti omeopatici contenenti *kava-kava*. In precedenza, un provvedimento del Ministero della Salute aveva sospeso la vendita di tutti i prodotti ad uso "erboristico" contenenti *kava-kava*. Inoltre, il Ministero della Salute ha inserito il *Piper methysticum* in una lista degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari⁽⁶⁾.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Gli estratti acquosi di *kava-kava* sono in grado, somministrati nell'animale da esperimento, di contrastare la ipermotilità indotta dalle amfetamine; questa attività è risultata comparabile a quella prodotta da farmaci di tipo antipsicotico come aloperidolo e clorpromazina⁽⁷⁾. Nel 1998 Baum e colleghi hanno osservato che gli effetti rilassanti e lievemente euforizzanti potrebbero essere determinati dall'attivazione dei neuroni dopaminergici del sistema mesolimbico, mentre gli effetti ipnoinducenti sarebbero dovuti ad una riduzione della concentrazione della serotonina⁽¹⁰⁾. È stato evidenziato che la struttura limbica, ed in particolare l'amigdala, sono i siti preferenziali d'azione sia della *d,l*-kavaina che dell'estratto intero⁽³⁾ e, più recentemente, che i kavapironi agiscono sui recettori per il GABA dell'ippocampo e dell'amigdala⁽⁸⁾. Sulla base di sperimentazioni eseguite su cervello di roditori, si è dimostrato che i recettori GABA-A, ma anche quelli D2 per la dopamina, per gli oppioidi (μ e δ) e per l'istamina (H1 e H2) potrebbero essere coinvolti nell'attività farmacologica del *kava-kava*. Dalla ricerca è inoltre emerso che le foglie sono più attive della radice (quella tradizionalmente utilizzata) nell'inibire il legame dei vari neurotrasmettitori con il proprio recettore; la IC50 è rispettivamente di 3 $\mu\text{g/ml}$ per le foglie e fra 5 $\mu\text{g/ml}$ e 87 $\mu\text{g/ml}$ per la radice. In questa ricerca sono stati testati tipi diversi di *kava-kava* contenenti la stessa quantità di kavalattoni e, essendo emersi risultati indicativi di attività farmacologiche diverse, gli autori ipotizzano che anche altri costituenti possano giocare un ruolo importante. La medesima ricerca ha altresì evidenziato che i legami ai recettori per la serotonina (5-HT6 e 5-HT7) e per le benzodiazepine sono inibiti solo debolmente dalle foglie e dalle radici dei diversi tipi di coltivazioni⁽⁹⁾. La metisticina e la kavaina inattivano i canali di sodio a livello dei neuroni dell'ippocampo⁽¹¹⁾. Il kavapirone sintetico (+/-)-kavaina riduce la corrente dei canali Na⁺ e Ca²⁺⁽¹²⁾. La kavaina e la diidrometisticina agiscono sui canali del calcio in termini additivi e insieme incrementano gli effetti dell'antagonista della serotonina con attività ansiolitica l'ipsapirone⁽¹³⁾. Inoltre i due kavapironi naturali, (+)-metisticina e (+)-kavaina, e uno sintetico, (+/-)-kavaina, hanno dimostrato una potente inibizione *in vitro* (gli ultimi due maggiormente rispetto alla metisticina) della ricaptazione di [3H]-noradrenalina⁽¹⁴⁾. L'azione ansiolitica degli estratti di *kava-kava* potrebbe essere in parte mediata anche dalla diidrokavaina⁽¹⁵⁾. Il *kava-kava* esercita sugli animali un'azione neuroprotettiva nel danno indotto da ischemia, probabilmente mediata dai componenti metisticina e diidrometisticina⁽¹⁶⁾. Infine, è stato osservato che in un modello sperimentale animale

di malattia di Parkinson, la (+/-)-kavaina a 200 mg/kg previene completamente la riduzione di immunoreattività delle cellule T e la perdita di neuroni della *Substantia nigra*. A tal proposito i ricercatori affermano che la (+/-)-kavaina può essere un nuovo candidato per futuri studi sulla malattia di Parkinson e su altre malattie con iperattività glutamatergica⁽¹⁷⁾. Il *kava-kava* inibisce i canali per il calcio e per il sodio, agisce sui neurotrasmettitori GABA, glutamato, dopamina e serotonina. Principi attivi e meccanismi d'azione sono in parte noti, ma potrebbero essere coinvolti anche altri composti e meccanismi d'azione che concorrono sinergicamente a determinare gli effetti terapeutici documentati.

Tossicità

Nel 2001 sono stati pubblicati report riguardanti alcuni casi di intossicazione da *kava-kava*. Si trattava di persone che si erano recate in ospedale con una sintomatologia caratterizzata da ittero, affaticamento, malessere, inappetenza e a cui erano state riscontrate gravi alterazioni a carico del fegato con le transaminasi aumentate fino a 60-70 volte rispetto ai valori normali ed alterazioni dei livelli di bilirubina totale e di fosfatasi alcalina⁽¹⁸⁾.

Dati relativi alla tossicità acuta dei kavalattoni⁽¹⁹⁾

Negli animali in generale - DL50 dopo somministrazione per via intraperitoneale: 300-400 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della diidro-kavaina⁽¹⁹⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 950 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della diidrometisticina⁽¹⁹⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 1050 mg/kg

Effetti avversi

Nei consumatori abituali di dosi elevate di *kava-kava* sono stati riscontrati turgidezza facciale, ematuria, anemia macrocítica, atassia, riflessi patellari aumentati, perdita di peso, perdita dei capelli, eruzioni cutanee, dispnea, disturbi visivi ed epatotossicità, disturbi gastrointestinali, reazioni cutanee allergiche, emicrania, fotosensibilità, astenia, disturbi dell'accomodazione, stati di agitazione, sonnolenza e tremori⁽²⁰⁾.

Interazioni farmacologiche

L'alcol ed alcuni farmaci attivi sul sistema nervoso centrale possono potenziare gli effetti del *kava-kava*, portando ad una temporanea riduzione della vigilanza o ad una perdita parziale della coscienza⁽²¹⁾. Il *kava-kava* può potenziare gli effetti di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici con conseguente rischio di complicazioni emorragiche⁽²²⁾. Possibili interazioni farmacologiche sono da attribuire all'inibizione di alcune isoforme del citocromo P450 responsabili del metabolismo di numerosi farmaci⁽⁷⁾. Al momento non sono note interazioni di questa pianta con alimenti⁽²¹⁾.

Effetti in gravidanza

Il *kava-kava* è controindicato in gravidanza ed allattamento⁽²¹⁾.

Determinazioni Analitiche

Sono presenti in letteratura scientifica metodologie di analisi dei principi attivi del *Piper methysticum* sia in urina^(23,24,25), sangue⁽²⁵⁾ e capelli⁽²⁶⁾ che negli integratori alimentari⁽²⁷⁾. La metodologia impiegata per l'analisi dei principi attivi del *Piper methysticum* negli integratori alimentari utilizza un cromatografo liquido con rivelatore spettrofotometrico ad assorbimento di luce ultravioletta⁽²⁷⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Identificazione di metaboliti urinari nei casi di intossicazione dopo assunzione di bevanda a base di *Piper methysticum*

(tratto da: DUFFIELD AM, JAMIESON DD, LIDGARD RO, DUFFIELD PH, BOURNE DJ. Identification of some human urinary metabolites of the intoxicating beverage kava. J Chromatogr. 1989; 475: 273-281)⁽²⁴⁾.

Le analisi vengono eseguite su urine mediante l'utilizzo sia di un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa che di un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrofotometro con fotomoltiplicatore a serie di diodi. Si riportano i dettagli della metodica che utilizza una separazione gas cromatografica ed un rivelatore in spettrometria di massa.

Estrazione del campione

100 ml di urina acidificata con acido cloridrico 2 M vengono estratti per tre volte con 30 ml di cloroformio. La fase organica viene portata a secco dopo essere stata lavata per due volte con 20 ml di una soluzione al 5% di sodio carbonato e con 20 ml di acqua. Il residuo viene derivatizzato con 50 µl di bis(trimetilsilil)trifluoroacetamide (BSTFA) a 80°C per 30 minuti. 2 µl vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Quartz BP-10 (25 m x 0,3 mm)

Gas: elio al flusso di 1 ml/min

Modalità di iniezione:

Programmata di temperatura: 100°C per un minuto, 100°C-300°C a 6°C/min

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia a ionizzazione chimica.

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Non sono riportati i tempi di ritenzione delle sostanze ricercate.

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Diidro kavaina: m/z 233

Kavaina: m/z 231

Metisticina: m/z 275

Diidrometisticina: m/z 277

Deidrometisticina: m/z 273

Yangonina: m/z 259

Desmetossiyangonina: m/z 229

Tetraidroyangonina: m/z 263

11-metossitetraidroyangonina: m/z 293

Standard

Non viene riportata la ditta presso la quale sono stati acquistati gli standard.

Curva di calibrazione

Essendo un metodo qualitativo non viene riportata la creazione di una curva di calibrazione.

Risultati

Con la presente metodica è possibile identificare tutti i principali kava lattoni escreti nelle urine dopo l'assunzione di bevanda a base di *Piper methysticum*. La kavaina non come tale non può essere determinata nelle urine e la concentrazione nel sangue è molto bassa⁽²⁵⁾.

Bibliografia

1. SINGH Y N. Kava: an overview *J. Ethnopharmacol.* 1992; 37: 13-45.
2. NOWAKOWSKA E, OSTROWICZ A, CHODERA A.. Kava-Kava preparations: alternative anxiolytics *Polski Merkuriusz lekarski* 1998; 4: 179-180.
3. HOLM E, STAEDT U, HEEP J, KORTSIK C, BEHNE F, KASKE A, MENNICKE I. The action profile of D,L kavain. Cerebral sites and sleep-wakefulness-rhythm in animals. *Arzn Forsch Drug res* 1991; 41: 469-474.
4. SINGH Y N, Effects of kava on neuromuscular transmission and muscle contractility *J. Ethnopharmacol* 1983; 7: 267-276.
5. STEVINSON C, HUNTLEY A, ERNSI E. A systematic review of the safety of kava extract in the treatment of anxiety. *Drug Saf* 2002; 25: 251-261.
6. L'elenco delle piante e degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
7. DUFFIELD PH. Effect of aqueous and lipid soluble extracts of kava on the conditioned avoidance response in rat. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; 301: 81-90.
8. JUSOFFIE A, SCHMIZ A, HIEMKE C. Kavapyrone enriched extract from Piper Methysticum As Modulator Of The GABA Binding Site In Different Regions Of Rat Brain. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 116:469-474.
9. DINH LD, SIMMEN U, BUETER KB, BUETER B, LUNDSTROM K, SCHAFFNER W. Interaction of various Piper methysticum cultivars with CNS receptors in vitro. *Planta Med.* 2001; 67: 306-311.
10. BAUM SS, HILL R, ROMMELSPACHER H. Effect of kava extract and individual kavapyrones on neurotransmitter levels in the nucleus accumbens of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1998; 22: 1105-1120.
11. MAGURA EI. Kava extract ingredients, (+)-methysticin and (+/-)-kavain inhibit voltage-operated Na(+)-channels in rat CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience* 1997;81:345-351.
12. SCHIRRMACHER K. Effects of (+/-)-kavain on voltage-activated inward currents of dorsal root ganglion cells from neonatal rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 171-176.
13. WALDEN J Effects of kawain and dihydromethysticin on field potential changes in the hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21:697-706.
14. SEITZ U [3H]-monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones. *Planta Med* 1997; 63: 548-549.
15. SMITH KK. Anxiolytic effects of kava extract and kavalactones in the chick social separation-stress paradigm. *Psychopharmacology* 2001; 155: 86-90.
16. BACKHAUSS Extract of kava (Piper methysticum) and its methysticin constituents protect brain tissue against ischemic damage in rodents. *Eur J Pharmacol* 1992; 215: 265-269.
17. SCHMIDT N Neuroprotective effects of (+/-)-kavain in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Synapse* 2001; 40: 47-54.
18. RUSSMAN S Kava hepatotoxicity *Ann Intern Med* 2001; 135: 68-69.
19. SPILLANE P K Neurological manifestations of Kava intoxication *Med J Aust* 1997 4; 167: 172-173.
20. EDZARD E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto and Kava. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42-53.
21. ERNST E. Kava update: a European perspective. *NZ Med J* 2004; 117: 1143-1146.
22. WOOLTORTON E. Herbal kava: reports of liver toxicity. *CMAJ* 2002; 166: 777.
23. KÖPPEL C, TENCZER J. Mass spectral characterization of urinary metabolites of D,L-kavain. *J Chromatogr.* 1991; 562: 207-211.
24. DUFFIELD AM, JAMIESON DD, LIDGARD RO, DUFFIELD PH, BOURNE DJ. Identification of some human urinary metabolites of the intoxicating beverage kava. *J Chromatogr.* 1989; 475: 273-281.
25. TARBAHA F, MAHLERA H, KARDELA B, WEINMANNB W, HAFNERC D, DALDRUP T. Kinetics of kavain and its metabolites after oral application. *J Chromtogr B.* 2003; 789: 115-130.
26. Villain M, Cirimele V, Tracqui A, Ricaut FX, Ludes B, Kintz P. Testing for kavain in human hair using gas chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2003; 798: 351-354.
27. HU L, JHOOW JW, ANG C TW, DINOVI M, MATTIA A. Determination of six kavalactones in dietary supplements and selected functional food containing piper methysticum by isocratic liquid chromatography with internal standard *J AOAC International* 2005; 88: 17-22.

Rivea corymbosa

(turbina corymbosa)



Nome: *Rivea corymbosa*

Famiglia: *Convolvulaceae*

Genere: *Turbina Raf.*

Specie: *Rivea corymbosa*

Sinonimi: christmasvine, badoh o ololiuqui (semi), yerba de la Virgen

Provenienza: Messico

Principi attivi: ergina (lisergamide o amide dell'acido lisergico), ergometrina, α -idrossietilamide dell'acido lisergico, elimoclavina, cianoclavina

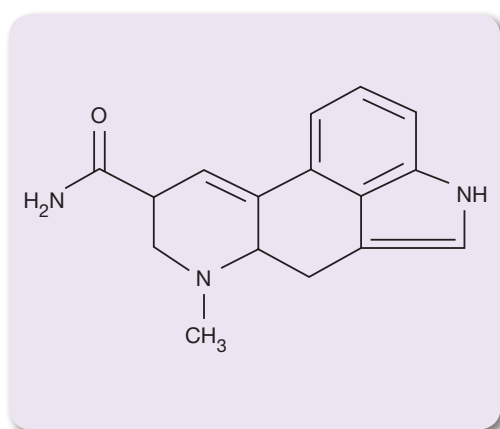
L'ergina (o lisergamide o amide dell'acido lisergico LSA, è l'alcaloide principale psicoattivo (allucinogeno) contenuto nei semi della pianta. Altri alcaloidi presenti sono: l'isoergina che presenta un'attività molto inferiore al suo epimero, ergometrina, α -idrossietilamide dell'acido lisergico, elimoclavina, cianoclavina. L'ergina e l'isoergina sono anche presenti nei semi di *Ipomoea violacea* e *Argyreia nervosa*.

Tali principi attivi sono presenti nei semi della pianta, però l'uso storico e tradizionale si riferisce alla pianta in toto.

Non esistono studi che riportino la ricerca dei principi attivi in altre parti della pianta.

La percentuale d'alcaloidi riscontrati nei semi di *Rivea corymbosa* varia dallo 0,02 allo 0,06% ⁽¹⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: ergina (o lisergamide o amide dell'acido lisergico LSA).

Formula Molecolare: $C_{16}H_{17}N_3O$ (peso molecolare = 267,3).

Nome sistematico: 9,10-dideidro-6-metilergolina-8- β -carbossiamide.

Numero di registro CAS: 478-94-4.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Nome: isoergina.

Formula Molecolare: $C_{16}H_{17}N_3O$ (peso molecolare = 267,3). È l'epimero dell'ergina, quindi possiede la stessa struttura molecolare, ma la distribuzione spaziale dei sostituenti dell'atomo di carbonio 1 è speculare rispetto all'ergina stessa.

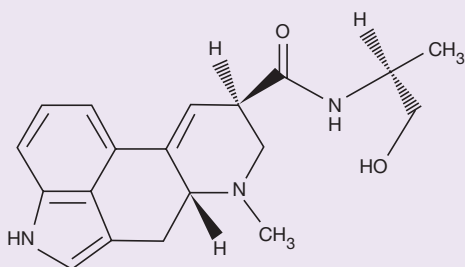
Nome sistematico: 9,10-dideidro-6-metilergolina-8- α -carbossiamide.

Numero di registro CAS: 2889-26-1.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: ergometrina.

Formula Molecolare: $C_{19}H_{23}N_3O_2$ (peso molecolare = 325,5).

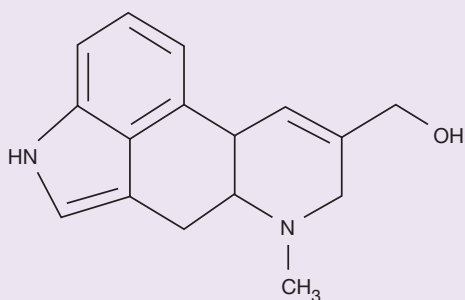
Nome sistematico: 9,10-dideidro-N-(2-idrossi-1-metiletil)-6-metil-8-β-(S)-9-ergolina-8-carbossiamide.

Numero di registro CAS: 60-79-7.

Punto di fusione: 162°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: solubile in acqua.



Nome: elimoclavina.

Formula Molecolare: $C_{16}H_{18}N_2O$ (peso molecolare = 254,3).

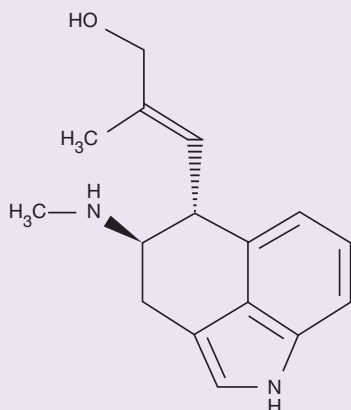
Nome sistematico: 8,9-dideidro-6-metilergolina-8-metanolo.

Numero di registro CAS: 548-43-6.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: cianoclavina.

Formula Molecolare: $C_{16}H_{20}N_2O$ (peso molecolare = 256,3).

Nome sistematico: propen-1-olo,2-metil-3-(1,3,4,5-tetraidro-4-(metilamino)benz(cd)indolo-5-il-(4R-(4-α,5-β(E)).

Numero di registro CAS: 2390-99-0.

Punto di fusione: 221°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Non sono presenti in letteratura dati relativi alla formula molecolare, al nome sistematico, al numero di registro CAS, al punto di fusione, all'UVmax e alla solubilità dell'α-idroissietilamide dell'acido lisergico.

Uso storico

Proveniente dall'America tropicale, la pianta è stata identificata come appartenente alla famiglia delle "morning glory" solo in tempi relativamente recenti, sebbene il suo uso, tra i nativi americani, abbia una lunga tradizione. Ololiuqui è il nome azteco dei semi di *Rivea corymbosa*: essi contengono LSA ed hanno una lunga storia di uso nel Messico centrale. Secondo alcune fonti sembrerebbe aver avuto maggior importanza nella divinazione rispetto ai funghi allucinogeni quali il peyote. Inoltre, la pianta veniva utilizzata anche nella medicina tradizionale per curare la flatulenza, come rimedio per i tumori o il dolore. Oggi i semi vengono ancora utilizzati in alcune tribù (Zapotechi, Mazatechi, etc.) che vivono in completo isolamento tra le montagne più remote del Messico meridionale. Una eccellente revisione degli aspetti storici,

botanici, etnologici degli Ololiqui è stata fornita da Schultes nel 1941 nella sua monografia “A Contribution of our knowledge of *Rivea corymbosa*: the narcotic ololiqui of the Aztecs”⁽²⁾. Nel 1959 Richard Schultes spedì dei campioni di una morning glory coltivata in Messico (la *Rivea corymbosa*, appunto) al dott. Albert Hofmann, lo scopritore dell’LSD (dietilamide dell’acido lisergico). Schultes aveva sentito dire che questi semi venivano usati dagli sciamani. Nel 1960, Hofmann analizzò i semi e ne dedusse che contenevano alcaloidi ergot-simili. Fu difficile per gli scienziati dell’epoca credere che Hofmann avesse ragione. Sino a quel momento, infatti, tali alcaloidi erano stati trovati solo in alcuni funghi. Hofmann tuttavia era nel giusto: i semi contenevano un’amide dell’acido D-lisergico, l’LSA.

Uso attuale

I semi di *Rivea corymbosa*, così come di *Ipomoea violacea* e *Argyreia nervosa* (Hawaiian baby woodrose), vengono oggi ricercati per la loro capacità di indurre effetti psicoattivi e soprattutto allucinogeni del tutto sovrapponibili a quelli dell’LSD, sebbene di minore intensità.

Legislazione

In Italia, l’amide dell’acido *d*-lisergico è inserita in Tabella I della lista delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all’articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Con il Decreto Ministeriale del 25 settembre 2007, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 237 dell’11 ottobre 2007, anche i semi di *Rivea corymbosa* sono stati inseriti nell’elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope, in Tabella I di cui all’articolo 14 del DPR n. 309/90.

L’ergina o amide dell’acido lisergico è una sostanza sottoposta a controllo negli Stati Uniti (Schedule III drug in the Controlled Substances Act) come depressore, e nella lista del U.S. Code of Federal Regulations in quanto possibile precursore dell’LSD.

Proprietà farmaco-tossicologiche

L’attività allucinogena dell’ergina (LSA) si esplica a partire dall’assunzione di una dose di 2-5 mg del principio attivo. Gli studi di farmacodinamica pubblicati sull’ergina sono rari. Analogamente agli alcaloidi dell’ergot (es. ergometrina) sembra legarsi ai recettori dopaminergici D2, che, stimolati, causano inibizione dell’adenilato ciclasi e riduzione della formazione di adenosin monofosfato ciclico (AMP_c)⁽³⁾. La scoperta degli alcaloidi dell’ergot nei semi di *Rivea corymbosa*, *Ipomoea violacea* e *Argyreia nervosa* avvenuta nei primi anni ’60 è risultata essere di particolare interesse giacché gli alcaloidi dell’acido lisergico, che sino ad allora erano stati isolati solo nei funghi del genere *Claviceps*, *Penicillium* o *Rhizopus*, per la prima volta venivano isolati nelle piante superiori (Fanerogame), nella famiglia delle Convolvulaceae⁽⁴⁻⁶⁾. L’LSA ha effetti di tipo psicomimetico (alterazioni del pensiero, delle percezioni [allucinazioni] e dello stato di coscienza) simili a quelli provocati dall’LSD (dietilammide dell’acido lisergico), sebbene questo sia da 50 a 100 volte più potente dell’LSA. Gli effetti dell’LSA, della durata di circa 4-8 ore, sono caratterizzati da una generale sensazione di tranquillità che, a volte, si accompagna a disforia ed effetti visivi psichedelici (visioni di colori accesi). Effetti paragonabili a quelli della *Rivea corymbosa* sono quelli prodotti dai semi di *Ipomoea violacea* (Tliltlitzin) e di *Argyreia nervosa*. Tali effetti, sebbene di minore entità, sono simili a quelli dell’LSD.

Studi sull’ergina condotti sui bovini (vitello) dimostrano che l’andamento farmacocinetico medio della molecola nel siero dopo singola somministrazione per via endovenosa ad una dose di 14 µg/kg presenta tre fasi distinte. La prima fase (0-10 minuti) è caratterizzata da un equilibrio nel volume di distribuzione, nella seconda fase (che inizia immediatamente dopo l’iniezione e perdura per circa un’ora) le concentrazioni della molecola sono in equilibrio tra sangue e tessuti. Nella terza fase infine l’equilibrio tra tessuti e sangue si inverte e la molecola viene eliminata ad opera del fegato⁽⁷⁾. L’elimoclavina e la cianoclavina, seppur presenti in minima percentuale nei semi della pianta, sembrano contribuire all’attività allucinogena. Non ci sono invece dati sufficienti sull’eventuale contributo dell’ergometrina (presente in tracce nei semi della *Rivea corymbosa*) alle proprietà farmacotossicologiche della pianta.

Tossicità

Dati relativi alla tossicità acuta dell'ergina

Nell'uomo - TDLo dopo somministrazione orale: 14 µg/kg⁽⁸⁾

Nel ratto e nel coniglio - DL dopo somministrazione endovenosa: 2500 µg/kg⁽⁸⁾

Non sono noti dati di tossicità acuta relativa agli altri principi attivi della pianta.

Effetti avversi

A seguito dell'ingestione dei semi di *Rivea corymbosa* si verificano principalmente reazioni di interesse psichiatrico di tipo dissociativo e ricadute schizofreniche⁽⁹⁾.

In letteratura viene riportato il caso di una psicosi tossica indotta dall'assunzione di semi di *Argyreia nervosa* (pianta i cui semi hanno gli stessi principi attivi della *Rivea corymbosa*) caratterizzata da allucinazioni, disturbi dell'orientamento, ansia ed agitazione psicomotoria⁽¹⁰⁾. In un altro caso, un ragazzo di 18 anni è stato ricoverato a causa di un comportamento psicotico insorto a seguito dell'assunzione di semi della pianta⁽¹¹⁾. Un altro giovane di 18 anni è stato ricoverato dopo l'ingestione di 12 semi di *Argyreia nervosa*, lamentando vomito, nausea, vertigini, allucinazioni uditive, visione offuscata e diaforesi⁽¹²⁾. Un mese dopo, il paziente accusava flashback di allucinazioni uditive ogni volta che fumava sigarette.

I casi clinici sopra citati indicano che è necessario porre una attenzione particolare nella diagnosi differenziale tra gli episodi di psicosi acuta adolescenziale e quelli che nei giovani possono essere provocati dalla ingestione di questa o di altre droghe allucinogene.

Interazioni farmacologiche

Non sono note interazioni dovute ad ingestione di *Rivea corymbosa* e farmaci. Tuttavia è stato dimostrato che il metabolismo dell'LSD, analogo dell'LSA presente nella pianta, è inibito da farmaci utilizzati per combattere l'HIV⁽¹³⁾. Ciò suggerisce la possibilità che in pazienti in terapia con farmaci antiretrovirali che assumono LSD o *Rivea corymbosa* si manifesti un incremento della tossicità indotta da tali allucinogeni.

Effetti in gravidanza

L'ingestione dei semi di *Rivea corymbosa* da parte di donne durante la gravidanza è rischioso. L'ergina, infatti, è correlata dal punto di vista strutturale all'LSD, potente induttore delle contrazioni uterine^(14,15). La droga può pertanto aumentare il rischio di aborti spontanei.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie specifiche per l'analisi dei principi attivi della *Rivea corymbosa* nei liquidi biologici dopo ingestione di semi della pianta, né metodologie per l'analisi dei semi stessi. Tuttavia, esistono in letteratura metodologie per l'analisi dell'amide dell'acido lisergico (LSA), principio attivo contenuto sia nei semi dell'*Argyreia nervosa* che in quelli dell'*Ipomoea violacea* e della *Rivea corymbosa*, in urina,^(16,17) nel sangue⁽¹⁷⁾ e nei semi di *Argyreia nervosa*⁽¹⁸⁾.

Si rimanda alla monografia della *Argyreia nervosa* per i dettagli analitici della determinazione in urina dell'amide dell'acido lisergico (LSA), principio attivo contenuto nei semi delle tre piante⁽¹⁶⁾.

Bibliografia

1. DER MARDEROSIAN A, YOUNG HW. The distribution of indole alkaloids among certain species and varieties of *Ipomoea*, *Rivea* and *Convolvulus* (Convolvulaceae). *Lloydia* 1966; 29: 35-42.
2. SCHULTES RE. "A Contribution to our Knowledge of *Rivea Corymbosa*: The Narcotic *Ololiuqui* of the Aztecs", Botanical Museum, Harvard Univ., Cambridge, Mass., 1941.
3. LARSON BT, HARMON DL, PIPER EL, GRIFFIS LM, BUSH LP. Alkaloid binding and of D2 dopamine receptors in cell culture. *J.Anim. Sci.* 1999; 77: 942-947.

4. HYLIN JW, WATSON DP. Ergoline alkaloids in tropical wood roses. *Science*. 1965; 148: 499-500.
5. TABER WA, HEACOCK RA, MAHON ME. Ergot-type alkaloids in vegetative tissue of rivea corymbosa (L.) Hall.f. *Phytochemistry*. 1963; 2: 99-101.
6. TABER WA, HEACOCK RA. Location of ergot alkaloid and fungi in the seed of Rivea corymbosa (L.) Hall. f., "ololiuqui". *Can J Microbiol*. 1962; 8: 137-143.
7. MOUBARAK AS, PIPER EL, JOHNSON ZB, FLIEGER M. HPLC method for detection of ergotamine, ergosine, and ergine after intravenous injection of a single dose. *J Agric Food Chem*. 1996; 44: 146-148.
8. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
9. MILLER MD. Isolation and identification of lysergic acid amide and isolysergic acid amide as the principal ergoline alkaloids in *Argyrea nervosa*, a tropical Wood rose. *J AOAC*. 1970; 53: 123-127.
10. GOPEL C, MARAS A, SCHMIDT MH. Hawaiian baby rose wood: case report of an argyrea nervosa induced toxic psychosis. *Psychiatr Prax*. 2003; 30: 223-224.
11. GERTSCH JH, WOOD C. Case report: an ingestion of Hawaiian Baby Woodrose seeds associated with acute psychosis. *Hawaii Med J*. 2003; 62: 127-129.
12. AL-ASSMAR SE. The seeds of the Hawaiian baby woodrose are a powerful hallucinogen. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 2090.
13. ANTONIOU T, TSENG AL, VAN HEESWIJK RP, WALKER SE, GIGUERE P, PHILLIPS EJ. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of indinavir-lopinavir/recombination therapy in antiretroviral-experienced patients. *Ther Drug Monit*. 2005; 27: 779-781
14. MC GLOTHLIN WH, SPARKERS RS, ARNOLD DO. Effect of LSD on human pregnancy. *JAMA*. 1970; 212: 1483-1487.
15. JACOBSEN CB, BERLIN CM. Possible reproductive detriment in LSD users. *JAMA* 1972; 222: 1367-1373.
16. BJÖRNSTAD K, BECK O, HELANDER A. A multi-component LC-MS/MS method for detection of ten plant-derived psychoactive substances in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009; 877: 1162-1168.
17. KLINKE HB, MÜLLER IB, STEFFENRUD S, DAHL-SØRENSEN R. Two cases of lysergamide intoxication by ingestion of seeds from Hawaiian Baby Woodrose. *Forensic Sci Int*. 2009 doi:10.1016/j.forsciint.2009.11.017 (in press).
18. KIM W, CRAWFORD MS. The Identification of Lysergic Acid Amide in Baby Hawaiian Woodrose By Mass Spectrometry. *J Forensic Sci*. 1970; 15: 588-594.

Salvia divinorum

(magic mint)



Nome: *Salvia divinorum*

Famiglia: Labiatae

Genere: *Salvia*

Specie: *Salvia divinorum* Epling & Jativa

Sinonimi: hojas de Maria, yerba Maria, hierba de la pastora, ska Maria pastora, magic mint, diviner's mint

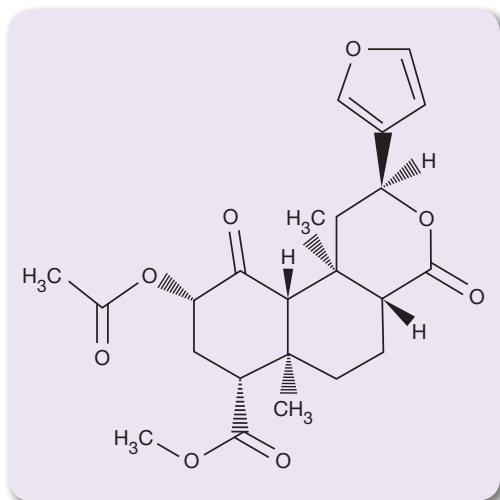
Provenienza: Messico

Principi attivi: salvinorina A

La salvinorina A è la molecola farmacologicamente attiva contenuta nella *Salvia divinorum*. Altre sostanze presenti quali salvinorina B-F sono farmacologicamente inattive⁽¹⁻⁴⁾.

La concentrazione di questo principio attivo nelle foglie può variare tra gli 0,89 ed i 3,7 mg/g di peso secco. La salvinorina A è un neoclerodano diterpene (probabilmente l'unico terpenoide psicoattivo noto) chimicamente unico nel suo genere, rappresentando il solo agonista non azotato ad oggi conosciuto selettivo per i recettori oppioidi κ . La salvinorina A ha una struttura chimica differente rispetto a quella degli altri allucinogeni naturali (N,N-dimetiltriptamina, psilocibina, mescalina)^(5,6).

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: salvinorina A.

Formula Molecolare: $C_{23}H_{28}O_8$ (peso molecolare = 432,5).

Nome sistematico: (2- α ,4- α ,6- β ,7- β ,9- β ,10- α ,10- β)-2H-nafto(2,1-c)piran-7-acido carbossilico,9-(acetilossi)-2-(3-furani)dodecaidro-6a,10b-dimetil-4,10-diosso-metilestere.

Numero di registro CAS: 83729-01-5.

Punto di fusione: 242-244°C.

UVmax: 238 nm.

Solubilità: la salvinorina A è solubile in alcol metilico, acetonitrile e cloroformio.

Uso storico

La *Salvia divinorum* è conosciuta e utilizzata dagli sciamani delle popolazioni mazateche della regione di Oaxaca da molti secoli. I mazatechi ne conoscono le proprietà allucinogene e la utilizzano sia nelle iniziazioni sciamaniche, sia durante le cerimonie di guarigione. Colui che viene iniziato alle pratiche sciamaniche deve seguire un percorso che lo avvicina alle divinità, dapprima attraverso il consumo della salvia, poi attraverso il consumo dei semi della *Rivea corymbosa*, ed infine attraverso il consumo dei funghi allucinogeni. Gli indiani mazatechi attribuiscono alla *Salvia divinorum* nomi che ricordano il suo legame con la Vergine Maria (Ska Maria Pastora, hojas de Maria, Yerba Maria), della quale la pianta viene ritenuta essere l'incarnazione⁽⁷⁾.

Tradizionalmente in Messico vengono utilizzate le foglie fresche che vengono masticate in un luogo buio e silenzioso fino a quando si manifestano le visioni: allora lo sciamano-guaritore è in grado di scoprire - mediante il contatto con il soprannaturale - le cause delle malattie, di predire il futuro, di rispondere ad importanti questioni (scoprire i colpevoli di crimini o semplicemente ritrovare oggetti smarriti). La *Salvia divinorum* è inoltre utilizzata per il trattamento di numerose patologie, quali: cefalea, reumatismi, gonfiore addominale, diarrea⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Uso attuale

Venduta fino al 2005 (anno in cui fu inserita nella Tabella I della lista delle sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche) negli "Smart Shop", la *Salvia divinorum* viene consumata in diversi modi: le foglie fresche possono essere masticate o utilizzate per preparare un tè; le foglie essiccate possono essere masticate o fumate⁽¹¹⁾. Alcuni studi propongono un'estrazione liquida del principio attivo (in isopropanolo) per ottenere una tintura madre di grande potenza ed efficacia (in quest'ultimo caso la salvinorina A può essere vaporizzata ed inalata)⁽¹²⁾.

Legislazione

Con il Decreto Ministeriale n. 11 del gennaio 2005, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 54 del 7 marzo 2005, l'Italia ha provveduto ad inserire la *Salvia divinorum* e la salvinorina A in Tabella I⁽¹³⁾. Attualmente in molti stati dell'Europa, America ed Asia l'utilizzo della *Salvia Divinorum* non è vietato poichè nè l'intera pianta nè alcuna parte dei suoi costituenti sono inserite nell'elenco delle sostanze sottoposte a controllo. In particolare, gli Stati Uniti consentono la detenzione e la commercializzazione della *Salvia divinorum* (ad eccezione della Louisiana e di una città nel Missouri, St. Peter); in Europa, l'utilizzo della *Salvia divinorum* è proibito in Danimarca, Finlandia, Spagna e Belgio. Dal 2006 è inoltre proibita in Svezia e dal 2008 in Germania la *Salvia divinorum* è stata aggiunta all'Appendice I delle sostanze ad effetto narcotico. Nel corso del 2009 anche la Russia ne ha vietato l'utilizzo. È inoltre proibita in Australia e nella Corea del Sud mentre in Giappone è una delle sostanze sottoposte a controllo⁽¹¹⁾.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Gli effetti allucinogeni della *Salvia divinorum* sono da attribuire alla salvinorina A, il principale costituente della pianta, identificato da Ortega ed isolato da Valdes nei primi anni '80^(1,14).

La farmacocinetica della salvinorina A è stata studiata nel ratto e nei primati. Viene eliminata in modo relativamente veloce; la sua emivita di eliminazione è di circa 75 minuti; l'emivita nel cervello varia tra 8 e 36 minuti. Viene metabolizzata da vari enzimi ossidativi ed è substrato per la proteina P-gp (proteina di membrana che ha la capacità di estrarre sostanze dalla cellula)^(15,16).

L'attività farmacologica della salvinorina A può essere paragonata a quella degli allucinogeni sintetici LSD (dietilamide dell'acido lisergico) e DOB (4-bromo-2,5-dimetossifenilisopropilamina), rispetto ai quali si differenzia per il meccanismo d'azione⁽⁵⁾. Il composto, infatti, è un potente agonista dei recettori kappa (κ) per gli oppioidi la cui stimolazione sembra essere correlata agli effetti psicotropi associati al consumo di estratti di *Salvia divinorum*. Inoltre, studi effettuati sia *in vitro* che *in vivo*, hanno dimostrato che la salvinorina A non ha alcuna affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_{2A} che rappresentano, invece, il principale target molecolare degli allucinogeni classici (LSD, N,N-dimetiltriptamina, psilocibina, mescalina). In aggiunta, è stata anche dimostrata la totale mancanza di affinità della salvinorina A nei confronti di altri bersagli molecolari quali recettori accoppiati a proteine G, trasportatori e canali ionici^(17,18).

La somministrazione per via inalatoria di 200-500 µg di salvinorina A causa la comparsa di allucinazioni; gli effetti insorgono dopo circa 30 secondi dall'inalazione, raggiungono una fase di plateau in 5-10 minuti e scompaiono dopo 20-30 minuti.

Il quantitativo di principio attivo presente nelle foglie varia tra 0,89 e 3,7 mg/g di peso secco. In genere queste concentrazioni, contenute in 1 grammo di foglie, sono sufficienti a indurre effetti psicoattivi⁽⁶⁾.

Nella medicina popolare, assunta in piccole quantità (4-5 paia di foglie fresche o essiccate), la *Salvia divinorum* è stata utilizzata come tonico (per combattere la fatica) e come forma di panacea, vero e proprio medicamento al quale sono state

attribuite proprietà magiche. Gli infusi ottenuti invece con quantità più grandi della droga (20-60 paia di foglie fresche) agiscono da allucinogeni⁽¹⁰⁾. Le allucinazioni sono solitamente visive, uditive e tattili. In seguito all'assunzione di *Salvia divinorum* sono state descritte visioni di superfici bidimensionali, percezione di ritorno a luoghi del passato (soprattutto dell'infanzia), sensazioni di movimento (di essere tirati o torti da una qualche forza sconosciuta), sensazioni di perdita del corpo o della propria identità, euforia immotivata e incontrollabile e vissuto di esperienze extracorporee (sensazione di trovarsi in più luoghi nello stesso istante)⁽⁷⁾.

Gli estratti di *Salvia divinorum* sembrano possedere anche proprietà antidepressive. Questo effetto presumibilmente trova conferma negli effetti antidepressivi esercitati dagli agonisti selettivi del recettore k per gli oppioidi. In letteratura viene riportato il caso di una ragazza di 26 anni affetta da depressione nella quale è stata osservata una remissione dei sintomi depressivi in seguito all'assunzione di *Salvia divinorum*⁽¹⁹⁾.

Un'altra potenziale applicazione terapeutica della salvinorina A potrebbe riguardare il trattamento di patologie caratterizzate da disturbi della percezione, quali schizofrenia, disturbi bipolari e malattia di Alzheimer^(5,17).

È stata fornita una spiegazione scientifica dell'uso tradizionale della pianta nel trattamento della diarrea. La somministrazione di estratti standardizzati di *Salvia divinorum* nel porcellino d'India provoca a livello dell'ileo un effetto inibitorio sulla trasmissione colinergica enterica. Tale effetto sembra essere legato all'attivazione da parte della salvinorina A dei recettori pregangliari del colon k per gli oppioidi e CB per i cannabinoidi. Gli agonisti dei recettori oppioidi, infatti, inibiscono il rilascio di acetilcolina da parte dei neuroni del plesso mioenterico ed attenuano così le contrazioni della muscolatura liscia longitudinale⁽²⁰⁾.

Tossicità

Non sono noti dati sulla tossicità della *Salvia divinorum* sull'uomo o nell'animale da laboratorio.

Effetti avversi

Un bollettino informativo ("Information Bulletin") sulla pianta edito dal Dipartimento di Giustizia degli Stati Uniti⁽²¹⁾, elenca gli effetti avversi conseguenti all'uso prolungato di estratti della *Salvia divinorum*. Tali effetti comprendono depressione, schizofrenia e flashback negativi (effetti simili a quelli riportati per l'LSD). Questo stesso bollettino informa inoltre che produzione, distribuzione e abuso della *Salvia divinorum* o della salvinorina A non sono perseguiti nella maggior parte degli Stati Uniti, sebbene ci sia una volontà da parte del Congresso di includere la pianta ed il suo principio attivo nel "Controlled Substance Act".

Sono stati anche riportati fenomeni, soggettivi e non, quali nausea, incoordinazione motoria, vertigini, riduzione della frequenza cardiaca e sensazioni di freddo.

Sotto effetto della *Salvia divinorum* è possibile incorrere in una serie di rischi correlati ad una alterazione della percezione dell'ambiente circostante (può essere per esempio rischioso stare vicini alle finestre). Mescolare la *Salvia divinorum* con altre sostanze ne rende imprevedibili gli effetti.

Un caso di psicosi persistente caratterizzato da ecolalia (ripetizione involontaria di parole o frasi pronunciate da altre persone), paranoia, conflitto di idee ed agitazione psicomotoria è stato descritto in un giovane di 21 anni senza pregressi disturbi mentali che aveva fumato *Salvia divinorum*⁽²²⁾.

Interazioni farmacologiche

Non sono state finora documentate interazioni farmacologiche nell'uomo. Tuttavia, il dato che la salvinorina A è substrato sia per vari enzimi ossidativi che per la glicoproteina P⁽¹⁶⁾ fa supporre che interazioni farmacologiche siano possibili.

Effetti in gravidanza

Non esistono dati sull'uso in gravidanza o durante l'allattamento.

Determinazioni Analitiche

Sono presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi della salvinorina A contenuta nella *Salvia divinorum* sia in liquidi biologici^(23,24) che nelle foglie essiccate della pianta^(23,25). Le due metodologie impiegate per l'analisi dei principi attivi nelle foglie della *Salvia divinorum* prevedono, nel primo caso, l'utilizzo di un gas cromatografo associato ad uno spettrometro di massa⁽²³⁾, nel secondo caso l'utilizzo sia di una cromatografia su strato sottile che di un gas cromatografo associato ad uno spettrometro di massa⁽²⁵⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione della salvinorina A in matrici biologiche di consumatori di *Salvia divinorum*

(tratto da: PICHINI S, ABANADES S, FARRÈ M, PELLEGRINI M, MARCHEI E, PACIFICI R, DE LA TORRE R, ZUCCARO P. Quantification of the plant-derived hallucinogen Salvinorin A in conventional and non conventional biological fluids by gas chromatography/mass spectrometry after *Salvia divinorum* smoking. Rapid Commun Mass Spectrom. 2005; 19: 1649-1656)⁽²³⁾.

L'analisi viene su matrici biologiche (urina, saliva, plasma e sudore) di consumatori di *Salvia divinorum* mediante gas cromatografo accoppiato a uno spettrometro di massa.

Estrazione del campione

Ad 1 ml di urina, saliva, plasma e ad un tamponcino di cotone con il sudore raccolto sulla fronte di un consumatore di *Salvia divinorum* si aggiungono 0,5 µg di 17- α - metiltestosterone quale standard interno. Successivamente si aggiungono 1,5 ml di una soluzione formata cloroformio/isopropanolo (90:10, v/v). La soluzione viene agitata mediante vortex e centrifugata per 10 minuti a 2500 r.p.m. Il procedimento di estrazione in cloroformio/isopropanolo viene ripetuto per due volte.

La fase organica estratta si trasferisce in un tubo di vetro e viene portata a secco sotto flusso di azoto. L'essiccato così formato si riprende con 100 µl di etilacetato.

Condizioni strumentali

Colonna capillare: 5MS (0,25 mm x 30 m x 0,25 µm)

Temperatura iniettore: 260°C

Gas: Elio alla pressione di 11,60 psi

Modalità di iniezione: Split 15:1

Programmata di temperatura: 70°C per tre minuti, 70-300°C a 30°C/minuto.

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia ad impatto elettronico.

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Salvinorina A: 16,6 minuti

17 α metiltestosterone (standard interno): 12,9 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Salvinorina A: m/z 91, 161, 229, 302

17 α metiltestosterone (standard interno): m/z 94, 273, 432

Standard

La salvinatorina A e il 17- α -metiltestosterone utilizzati per le analisi si possono acquistare presso la ditta Sigma Aldrich (Milano, Italia). Poichè con il Decreto Ministeriale n. 11 del gennaio 2005, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 54 del 7 marzo 2005 la salvinatorina A è stata inclusa nella Tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art. 14 del DPR n. 309/90 e successive modifiche, per il suo acquisto è necessaria un'autorizzazione del Ministero della Salute.

Curva di calibrazione

Le soluzioni standard degli analiti (1 mg/ml) vengono preparate in alcol metilico. Le soluzioni standard di lavoro alle concentrazioni di 100, 10 e 1 μ g/ml sono preparate diluendo le soluzioni madri e conservandole a -20°C fino al momento dell'analisi. Lo standard interno viene usato ad una concentrazione di 10 μ g/ml. Gli standard di calibrazione con range di concentrazione tra 0,015-5 μ g/ml vengono preparati quotidianamente aggiungendo le soluzioni metanoliche a concentrazione nota a campioni di urine, plasma, saliva e sudore di controllo. I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 4,25 μ g/ml (controllo alto) 2 μ g/ml (controllo medio) e 0,024 μ g/ml (controllo basso) vengono preparati aggiungendo le soluzioni metanoliche alle matrici biologiche di controllo. Questi campioni vengono inseriti in ciascun lotto analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

Risultati

Nella saliva raccolta dopo circa 1 ora dalla somministrazione di foglie di *Salvia divinorum* (contenenti una quantità di salvinatorina A pari a 0,58 mg) la concentrazione di salvinatorina A variava da un minimo di 11 ad un massimo di 25 ng/ml, mentre nelle urine la quantità di principio attivo variava da una minimo di 2,4 ad un massimo di 10,9 ng/ml. Non è stata rilevata la presenza di salvinatorina A nel sudore dei soggetti in esame.

Bibliografia

1. VALDES III LJ, BUTLER WM, HATFIELD GM, PAUL AG, KOREEDA M. Divinorin A, a psychotropic terpenoid, and divinorin B from allucinogenic Mexican mint, *Salvia divinorum*. J Org Chem. 1984; 49: 4716-4720.
2. MUNRO TA, RIZZACASA MA. Salvinatorins D-F, new neoclerodane diterpenoids from *Salvia divinorum*, and an improved method for the isolation of salvinatorin A. J Nat Prod. 2003; 66: 703-705.
3. BIGHAM AK, MUNRO TA, RIZZACASA MA, ROBINS-BROWNE RM. Divinatorins A-C, new clerodane diterpenoids from the controlled sage *Salvia divinorum*. J Nat Prod. 2003; 66: 1242-1244.
4. VALDES III LJ, CHANG HM, VISGER DC, KOREEDA M. Salvinatorin C, a new neoclerodane diterpene from bioactive fraction of the hallucinogenic Mexican mint *Salvia divinorum*. Org Lett. 2001; 3: 3935-3937.
5. SHEFFLER DJ, ROTH BL. Salvinatorin A: the "magic mint" hallucinogen finds a molecular target in the kappa opioid receptor. Trends Pharmacol Sci. 2003; 24: 107-109.
6. GRUBER JW, SIEBERT DJ, DER MARDEROSIAN AH, HOCK RS. High performance liquid chromatographic quantification of Salvinatorin A from tissues of *Salvia divinorum* Epling & Jativa-M. Phytochem Anal. 1999; 10: 22-25.
7. VALDES III LJ, DIAZ JL, PAUL AG. Ethnopharmacology of Ska Maria Pastora (*Salvia divinorum*, Epling & Jativa-M). J Ethnopharmacol. 1983; 7: 287-312.
8. EPLING C, JATIVA M. A new species of *Salvia* from Mexico. Bot Mus Leaf Harv Univ. 1962; 20: 75-76.
9. WASSON RG. A new Mexican psychotropic drug from the mint family. Bot Mus Leaf Harv Univ. 1962; 20: 77-84.
10. VALDES LJ, HATFIELD GM, KOREEDA M, PAUL AG. Studies of *Salvia divinorum* (Lamiaceae), an hallucinogenic mint from the Sierra Mazateca in Oaxaca, Central Mexico. Econ Bot. 1987; 41: 283-291.
11. <http://www.sagewisdom.org>
12. http://www.erowid.org/plants/salvia/salvia_extraction4.shtml
13. http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_484_allegato.pdf
14. ORTEGA A, BLOUNT JF, MANCHARD PS. Salvinatorin, a new trans-neoclerodane diterpene from *Salvia divinorum* (Labiatae). J Chem Soc., Perkin Trans. I. 1982: 2505-2508.
15. HOOKER JM, XU Y, SCHIFFER W, SHEA C, CARTER P, FOWLER JS. Pharmacokinetics of the potent hallucinogen, salvinatorin A in primates parallels the rapid onset and short duration of effects in humans. Neuroimage. 2008; 4: 1044-1050.
16. TEKSIN ZS, LEE IJ, NEMIEBOKA NN, OTHMAN AA, UPRETI VV, HASSAN HE, SYED SS, PRISINZANO TE, EDDINGTON ND. Evaluation of the transport, in vitro metabolism and pharmacokinetics of Salvinatorin A, a potent hallucinogen. Eur J Pharm Biopharm. 2009; 72: 471-477.

17. ROTH BL, BANER K, WESTKAEMPER R, SIEBERT D, RICE KC, STEINBERG S, ERNSBERGER P, ROTHMAN RB. Salvinorin A: A potent naturally occurring nonnitrogenous kappa opioid selective agonist. *Proc Natl Acad Sci.* 2002; 99: 11934-11939.
18. GOODMAN AND GILMAN'S - The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Medical Publishing Division. Tenth Edition 2001: p. 638.
19. HANES KR. Antidepressant effects of the herb *Salvia divinorum*: a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 2001; 21: 634-635.
20. FICHNA J, SCHICHO R, JANECKA A, ZJAWIONY JK, STORR M. Selective natural kappa opioid and cannabinoid receptor agonists with a potential role in the treatment of gastrointestinal dysfunction. *Drug News Perspect.* 2009 Sep; 22(7): 383-92.
21. <http://www.usdoj.gov>
22. PRZEKOP P, LEE T. Persistent psychosis associated with *salvia divinorum* use. *Am J Psychiatry.* 2009; 166: 832.
23. PICHINI S, ABANADES S, FARRÈ M, PELLEGRINI M, MARCHEI E, PACIFICI R, DE LA TORRE R, ZUCCARO P. Quantification of the plant-derived hallucinogen Salvinorin A in conventional and non conventional biological fluids by gas chromatography/mass spectrometry after *Salvia divinorum* smoking. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2005; 19: 1649-1656.
24. McDonough PC, Holler JM, Vorce SP, Bosy TZ, Maglulio J Jr, Past MR. The detection and quantitative analysis of the psychoactive component of *Salvia divinorum*, salvinorin A, in human biological fluids using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2008; 32: 417-421.
25. JERMAIN J, EVANS H. Analyzing *Salvia Divinorum* and its active ingredient Savinorin A utilizing thin layer chromatography and gas Chromatography/mass spectrometry. *J Forensic Sci* 2009; 54: 612-616.

Sceletium tortuosum

(kanna)



Nome: *Sceletium tortuosum*

Famiglia: Mesembryanthemaceae/Aizoaceae

Genere: *Sceletium*

Specie: *Sceletium tortuosum*

Sinonimi: kanna, channa

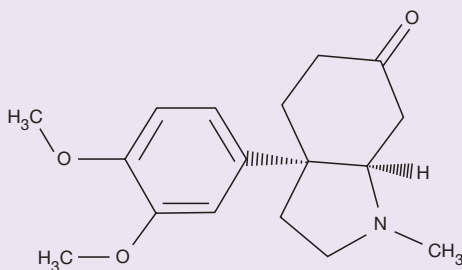
Provenienza: Repubblica Sudafricana, nelle province ad Est ed Ovest di Città del Capo

Principi attivi: mesembrina, mesembrenone, 4'-O-demetilmesembrenolo, tortuosamina⁽¹⁾

Lo *Sceletium tortuosum* contiene alcaloidi in percentuale pari al 1-1,5%. La mesembrina risulta essere l'alcaloide principale (0,3 e 0,86% rispettivamente nelle foglie e nel fusto)⁽²⁾. Sono altresì presenti il mesembrenone ed il 4'-O-demetilmesembrenolo. La tortuosamina, anch'essa isolata dallo *Sceletium tortuosum*, ha struttura molecolare simile a quella della mesembrina: la differenza tra le due molecole è legata al fatto che la tortuosamina ha l'anello pirrolico aperto. I principi attivi sono contenuti nelle parti aeree della pianta.

Il contenuto di mesembrina e di 4'-O-demetilmesembrenolo diminuisce durante le fasi di preparazione della poltiglia vegetale della pianta secondo il metodo tradizionale (vedi uso storico); il mesembrenone invece, a seguito del medesimo trattamento, subisce un incremento di concentrazione⁽³⁾. Si pensa inoltre che questo metodo di preparazione possa facilitare la degradazione microbica o la sublimazione degli ossalati contenuti in elevata percentuale nella pianta (3,6-5%), rendendone più gradevole il gusto⁽¹⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: mesembrina.

Formula Molecolare: C₁₇H₂₃NO₃ (peso molecolare = 289,4).

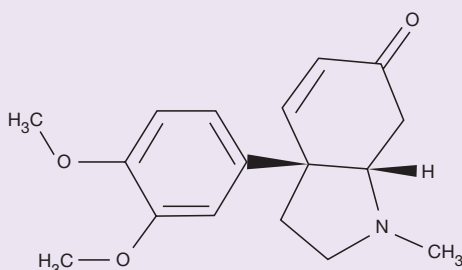
Nome sistematico: 3a-(3,4-dimetossifenil)octaidro-1-metil-6H-indol-6-one.

Numero di registro CAS: 468-53-1.

Punto di fusione: la mesembrina bolle senza fusione a 186-190°C, il suo cloridrato fonde a 179-181°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: solubile in alcol, cloroformio, acetone.



Nome: mesembrenone.

Formula Molecolare: C₁₇H₂₁NO₃ (peso molecolare = 287,4).

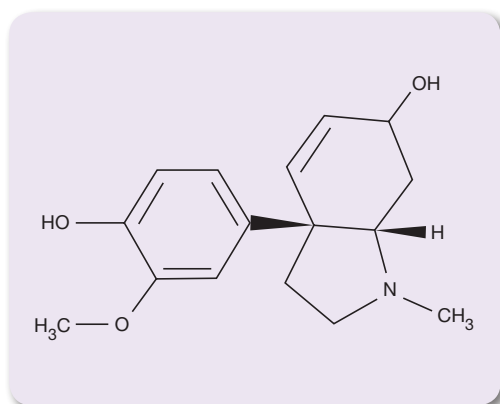
Nome sistematico: 3a-(3,4-dimetossifenil)-1-metil-3,4,5,6,7,7a-esaidro-2H-indol-6-one.

Numero di registro CAS: 468-54-2.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: 4'-O-demetilmesembrenolo.

Formula Molecolare: $C_{16}H_{21}NO_3$ (peso molecolare = 275,4).

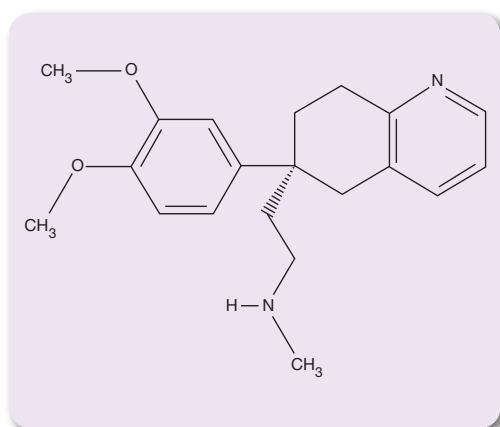
Nome sistematico: 3a-(3-metossi 4-idrossifenil)-1,2,3,3a,7,7a-esaidro-1-metil-6H-indol-6-olo.

Numero di registro CAS: non sono presenti in letteratura dati relativi al Numero di registro CAS.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: tortuosamina.

Formula Molecolare: $C_{20}H_{26}N_2O_2$ (peso molecolare = 326,4).

Nome sistematico: 2-[6-(3,4-dimetossifenil)-7,8-diidro-5H-chinolin-6-il]-N-metil-etanamina.

Numero di registro CAS: non sono presenti in letteratura dati relativi al Numero di registro CAS.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Uso storico

Gli usi tradizionali della materia vegetale secca (preparata per essere masticata, fumata, o usata come un tabacco da fiuto) comportano la soppressione della fame e della sete, la sedazione e l'aumento di umore. L'uso tradizionale si fa risalire agli Ottentotti, popolazione sudafricana, inizialmente stanziata a nord del fiume Orange in gran parte sterminata dai Boeri nel sec. XVIII. Gli Ottentotti chiamavano la pianta "kanna" ma con l'arrivo dei Boeri olandesi il nome si trasformò in "kaugood di kauwgoed" (beni da masticare). I gruppi nativi Sudafricani utilizzavano le parti aeree dello *Sceletium tortuosum* per preparare il "kaugood", una poltiglia vegetale che veniva masticata ripetutamente per estrarne il succo che veniva poi ingerito. Il kaugood, preparato raccogliendo e sminuzzando lo *Sceletium tortuosum* con delle pietre, veniva lasciato "fermentare" in contenitori chiusi per diversi giorni prima di essere consumato. Alcuni autori riportano come il kaugood venisse talvolta assunto come tè oppure fumato assieme alle foglie di *Cannabis sativa*. Ci sono racconti riportati sino ai giorni nostri e relativi agli Ottentotti, dai quali si deduce che questo popolo, più di due secoli fa, masticava proprio lo *Sceletium tortuosum*. Si riporta infatti che, sotto gli effetti dello *Sceletium tortuosum* si potesse osservare in questa gente: «...un risveglio dei loro spiriti selvaggi, i loro occhi scintillavano e le loro facce mostravano riso e gaiezza. Apparivano migliaia di idee deliziose, ed una piacevole baldoria che gli permetteva di divertirsi con semplici gesti. Prendendone in eccesso perdevano la coscienza e cadevano in un terribile delirio...»⁽²⁾. In realtà in epoche successive non è stato più riportato l'uso narcotico/allucinogeno di questa pianta.

Uso attuale

Oggi lo *Sceletium tortuosum* viene commercializzato su siti Internet sottoforma di tavolette o capsule, e viene consigliato per il trattamento degli stati d'ansia e dell'umore depresso, come supporto per la cessazione dal fumo, nel caso di deficit dell'attenzione, come aiuto nelle fasi di intenso studio. La dose tipica consigliata varia tra i 50 ed i 100 mg una o due volte al giorno, sebbene sui medesimi siti venga riportato un dosaggio che può arrivare sino a 200 mg due volte al giorno (se assunto sotto la supervisione di un medico). Se sniffato, 20 mg già producono effetti sostanziali. Vengono propagandati

effetti quali: stimolante dell'umore e del senso di vicinanza agli altri, sebbene a dosi "consistenti" (che però non sono definite quantitativamente) possa dare delirio. La combinazione con l'alcol e la cannabis produce effetti soggettivi allucinatori intensi.

Legislazione

In Italia nè la mesembrina, nè il mesembrenone, il 4'-O-demetilmesembrenolo o la tortuosamina, nè l'intera pianta o parti di essa sono inseriti nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. In Europa non esistono restrizioni legali a carico dello *Sceletium tortuosum* o dei suoi principi attivi. La detenzione, il commercio e la coltivazione dello *Sceletium tortuosum* sono legali negli Stati Uniti, sebbene non sia stato approvato il suo utilizzo in ambito alimentare.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Esistono pochissimi studi relativi agli effetti farmacologici e tossicologici dello *Sceletium tortuosum* o dei suoi principi attivi. La mesembrina, nota per i suoi effetti a livello del sistema nervoso centrale, è un inibitore del reuptake della serotonina e possiede effetti antidepressivi, blandamente sedativi e ansiolitici. In virtù di questi effetti la mesembrina potrebbe essere ulteriormente studiata per un eventuale trattamento della depressione lieve o moderata, di disturbi della sfera psichica di tipo ansioso, della dipendenza da alcol o da sostanze stupefacenti, per la bulimia nervosa o per disturbi di tipo ossessivo compulsivo. La mesembrina esercita anche un'attività inibitoria a livello dei recettori dopaminergici, adrenergici e nicotinici.

Sia il "kougoed" che gli alcaloidi dello *Sceletium tortuosum* esplicano un'azione di tipo narcotico ansiolitico⁽²⁾. È stata dimostrata, *in vitro*, un'attività antitumorale del mesembrone sulla linea cellulare tumorale umana Molt 4⁽⁴⁾.

Allo stato attuale non esistono ancora studi sperimentali riguardanti gli effetti farmacologici della tortuosamina.

Tossicità

Non sono noti dati relativi alla tossicità acuta dei principi attivi dello *Sceletium tortuosum*.

Effetti avversi

Gli effetti non desiderati associati più frequentemente all'uso dello *Sceletium tortuosum* sono cefalea, apatia, perdita dell'appetito e depressione⁽²⁾.

Presumibilmente la mesembrina, attraverso l'inibizione della ricaptazione della serotonina, determina un incremento della stessa tale da poter provocare l'insorgenza di una sindrome serotoninergica potenzialmente fatale. Tale sindrome si manifesta con disturbi di tipo comportamentale (stato confusionale con ipomania e agitazione), disfunzioni del sistema nervoso autonomo (diarrea, brividi, febbre, sudorazione, alterazioni della pressione arteriosa, nausea, vomito) e alterazioni delle funzioni neuromuscolari (mioclonie, iperriflessia, tremore e difficoltà a coordinare i movimenti)⁽⁵⁾.

Interazioni farmacologiche

L'uso dello *Sceletium tortuosum*, dal momento che la mesembrina agisce come inibitore del reuptake della serotonina, dovrebbe essere evitato in caso di terapia con farmaci quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o gli inibitori delle monoamminoossidasi (MAO). Inoltre lo *Sceletium tortuosum* può interagire anche con piante che causano effetti farmacologici simili quali Ruta siriana (*Peganum harmala*), Ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*), Passiflora (*Passiflora incarnata*), Yohimbe (*Corynanthe Yohimbe*). In letteratura è riportato il caso di un poliassuntore che ha sperimentato un episodio di flashback traumatico in seguito all'assunzione concomitante di alcol, Cannabis e *Sceletium tortuosum*⁽²⁾.

Effetti in gravidanza

Non esistono dati sull'uso in gravidanza o durante l'allattamento.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi dello *Sceletium tortuosum* nei liquidi biologici. Sono invece presenti metodologie per l'analisi dei principi attivi sia su estratto secco di pianta⁽⁶⁾ che su preparati erboristici⁽⁷⁾. In quest'ultimo caso si utilizza una elettroforesi capillare a zona accoppiata ad un rivelatore spettrofotometrico ad assorbimento di luce ultravioletta⁽⁷⁾, per l'estratto secco della pianta, invece, un'analisi in gas cromatografia-spettrometria di massa⁽⁶⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione di mesembrina, mesembrenone e 4'-O-demetil-mesembrenolo nella pianta di *Sceletium tortuosum*

(tratto da SMITH MT, FIELD CR, CROUCH NR, HIRST M. The distribution of mesembrine alkaloids in selected taxa of the mesembryanthemaceae and their modification in the *Sceletium* derived "kougoed". Pharm Biol. 1998; 36: 173-179)⁽⁶⁾.

L'analisi viene eseguita su estratto secco di pianta di *Sceletium tortuosum* mediante un gas cromatografo accoppiato allo spettrometro di massa.

Estrazione del campione

Si pesano 25 g di materiale secco e si estraggono i principi attivi con 200 ml di alcol etilico al 95% in apparecchio di Soxhlet. L'estratto etanologico viene evaporato e ripreso con 20 ml di acido cloridrico 2M. La soluzione acida viene lavata tre volte con tre aliquote di 50 ml di etere dietilico per rimuovere eventuali grassi e pigmenti. La soluzione acida restante viene estratta con colonna Extrelut da 60 ml. Si lava la colonna con 40 ml diclorometano-isopropanolo (85:15, v/v), si porta a pH basico la colonna con ammoniaca e quindi si eluisce con 40 ml diclorometano-isopropanolo (85:15 v/v). L'eluato viene ridotto al volume di 2 ml e quindi sottoposto ad una ulteriore estrazione in fase solida su colonna di silice, condizionata con diclorometano. Gli alcaloidi vengono eluiti con 6 eluizioni da 35 ml l'una di solventi a polarità crescente: diclorometano, acetato di etile, acetone, acetonitrile, alcol metilico ed acido acetico. L'eluato totale viene concentrato al volume di 2 ml ed un campione da 1µl viene iniettato nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: DB5 (0,25 mm x 30 m x 0,25 µm)

Temperatura iniettore: 350°C

Gas: Elio alla pressione di 11,6 psi

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 230-260°C a 1 C°/min

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia ad impatto elettronico

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Mesembrina: 12 minuti

Mesembrenone: 12,5 minuti

4'-O-mesembrenolo: 11,5 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Mesembrina: m/z 289, 219, 204

Mesembrenone: m/z 287, 219, 70

4'-O-mesembrenolo: 11,5 minuti

Standard

Gli standard utilizzati per le analisi sono stati estratti dalla pianta mediante cromatografia su strato sottile.

Curva di calibrazione

Non viene descritta la creazione della curva di calibrazione.

Risultati

L'analisi rivela un quantitativo totale di alcaloidi pari al 1-1,5%. La mesembrina risulta essere l'alcaloide principale (0,3 e 0,86% rispettivamente nelle foglie e nel fusto).

Bibliografia

1. <http://www.plantzafrica.com/medmonographs/sceletort.pdf>
2. SMITH MT, CROUCH NR, GERICKE N, HIRST M. Psychoactive constituents of the genus *Sceletium* N.E.Br and other Mesembryanthemaceae: a review. *J Ethnopharmacol.* 1996; 50: 119-130.
3. PATNALA S, KANFER I. Investigation of phytochemical content of *Sceletium tortuosum* following the preparation of "Kougoed" by fermentation of plant material. *J Ethnopharmacol.* 2009; 121: 86-91
4. VENIGER B, ITALIANO L, BECK JP, BASTIDA J, BERGONON S, CODINA C, LOBSTEIN A, ANTON R. Cytotoxic activity of Amaryllidaceae alkaloids. *Planta med.* 1995; 61: 77-79.
5. LEJOYEUX M, ADES J, ROUILLON F. Serotonin syndrome: incidence, symptoms and treatment. *CNS Drugs.* 1994; 2: 132-143.
6. SMITH MT, FIELD CR, CROUCH NR, HIRST M. The distribution of mesembrine alkaloids in selected taxa of the mesembryanthemaceae and their modification in the *Sceletium* derived "kougoed". *Pharm Biol.* 1998; 36: 173-179.
7. PATNALA S, KANFER I. A capillary zone electrophoresis method for the assay and quality control of mesembrine in *Sceletium* tablets *J Pharm Biomed Anal* 2008; 48: 440-446.

Sida cordifolia

(malva bianca)



Nome: *Sida cordifolia*

Famiglia: *Malvaceae*

Genere: *Sida* L.

Specie: *Sida cordifolia* L.

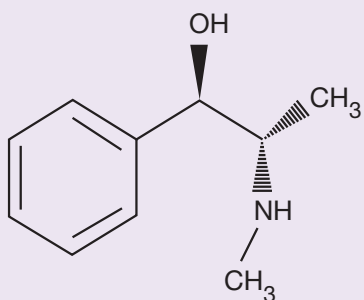
Sinonimi: Ilima, malva bianca, country mallow, bala, pinellia

Provenienza: India

Principi attivi: efedrina, (nell'estratto della pianta: 0,8% a 1,2% di alcaloide) pseudoefedrina, vasicinone e vasicina⁽¹⁾. I principi attivi sopra elencati sono presenti nei semi, nelle foglie e nelle radici

L'efedrina, alcaloide principale della pianta, è un solido cristallino, di colore bianco, dal sapore amaro e dall'odore lievemente aromatico. L'efedrina ed il suo isomero ottico, la pseudoefedrina, sono strutturalmente molto simili alla metamfetamina e alla dobutamina. I laboratori clandestini, che sintetizzano illecitamente amfetamina e derivati amfetaminici, utilizzano una semplice deidrogenazione per ottenere metamfetamina a partire dall'efedrina. L'efedrina contiene due atomi di carbonio asimmetrici; solo *l*-efedrina e l'efedrina racemica sono utilizzate nella pratica clinica.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: efedrina.

Formula Molecolare: $C_{10}H_{15}NO$ (peso molecolare = 165,2).

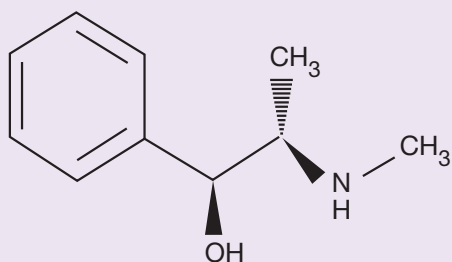
Nome sistematico: (1R,2S)-2-metilammino 1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 299-42-3.

Punto di fusione: 38°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: solubile in acqua, alcol, cloroformio, etere, glicerolo e paraffina liquida.



Nome: pseudoefedrina.

Formula Molecolare: $C_{10}H_{15}NO$ (peso molecolare = 165,2).

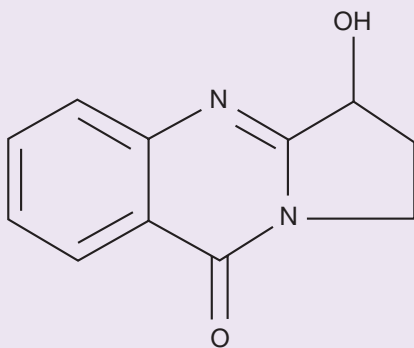
Nome sistematico: α -(1-(metilamino)etil benzene metanolo.

Numero di registro CAS: 90-82-4.

Punto di fusione: 116-119°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: solubile in alcol etilico, etere, parzialmente solubile in acqua.



Nome: vasicinone.

Formula Molecolare: $C_{11}H_{10}N_2O_2$ (peso molecolare = 202,2).

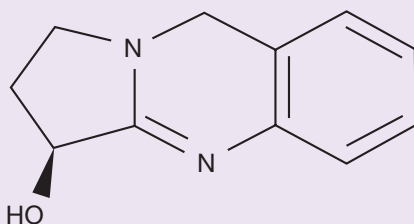
Nome sistematico: 2,3-diidro-3-idrossipirrolo(2,1-b)quinazolin-9(1H)-one.

Numero di registro CAS: 486-64-6.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: solubile in acqua. Non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.



Nome: vasicina.

Formula Molecolare: $C_{11}H_{10}N_2O$ (peso molecolare = 188,2).

Nome sistematico: 1,2,3,9-tetraidro pirrolo(2,1-b)quinazolin-3-olo.

Numero di registro CAS: 6159-55-3.

Punto di fusione: 210°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: solubile in acetone, cloroformio, alcol, parzialmente solubile in acqua, etere e benzene.

Uso storico

La medicina tradizionale indiana utilizza da più di duemila anni le radici, le foglie, i semi ed il fusto della pianta, ciascuna parte avendo delle proprietà terapeutiche specifiche per trattare l'asma bronchiale, l'influenza ed il raffreddore, l'insufficienza respiratoria, il mal di testa, la congestione nasale, i dolori osteoarticolari, la tosse e l'edema.

Uso attuale

La medicina ayurvedica utilizza la *Sida cordifolia* come coadiuvante nella terapia dell'asma: nel medesimo contesto viene altresì miscelata assieme ad altre erbe indicate per aumentare "l'energia vitale" ed il tono dell'organismo.

L'estratto di *Sida cordifolia*, che può contenere dallo 0,8 al 1,2% di efedrina, viene venduto nei siti specifici in Internet come stimolante del sistema nervoso centrale procurando un effetto simile a quello dell'amfetamina e viene ricercato tra i consumatori di herbal ecstasy (così vengono chiamate genericamente le piante che contengono efedrina) per i suoi effetti euforizzanti. È facilmente reperibile su Internet, e quindi senza necessità di alcuna prescrizione medica né di controllo medico. L'estratto secco di *Sida cordifolia* è presente in numerosi prodotti naturali in vendita in Italia, ma presenta tutti i rischi e le controindicazioni dell'*Ephedra sinica*. I rischi maggiori sono per i pazienti cardiopatici, gli ipertesi e coloro che stanno assumendo psicofarmaci o altre erbe stimolanti.

Come nel caso del *Ma huang*, anche per la *Sida cordifolia* vengono proposti messaggi allettanti che invitano al consumo della pianta. È facile infatti trovare messaggi invitanti del tipo: «...(omissis)... è il primo *ecstasy naturale* privo di *efedra* o *Ma huang*. Definito dai più migliore dell'originale ... (omissis)... Attualmente il prodotto più forte nella gamma degli stimolanti estatici, ha immediatamente riscontrato un forte successo tra i consumatori abituali di *herbal ecstasy*. Perfetto per il *Dance Floor*, sviluppa una incredibile sensualità, sorrisi, amore, energia e passione». La pubblicità, in questo caso, reclamizza un prodotto che promette di regalare piacevoli sensazioni senza dover ricorrere all'assunzione di *Ephedra sinica* o *Ma-huang*, ma non pubblicizza il fatto che il principio attivo contenuto nella *Sida cordifolia* è lo stesso di quello contenuto proprio nel *Ma-huang* o nell'*Ephedra sinica*.

Legislazione

In Italia né l'efedrina, né la pseudoefedrina, né il vasicinone o la vasicina, così come l'intera pianta o parti di essa sono incluse nelle Tabelle della lista delle sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. L'efedrina e la pseudoefedrina tuttavia sono inserite nella categoria 1 dell'allegato I per le sostanze classificate di cui al Decreto Legislativo n. 258 del 12 Aprile 1996 (G.U.112 del 15/05/1996) che riguarda il recepimento della direttiva 92/109/CEE relativa alla fabbricazione e all'immissione in commercio di talune sostanze impiegate nella fabbricazione illecita di sostanze stupefacenti e psicotrope. Tale allegato è presente nel Testo aggiornato della legge 309/90 (G.U. n. 62 del 15/03/06). L'efedrina e la pseudoefedrina inoltre sono inserite nella lista dei farmaci, delle sostanze biologicamente o farmacologicamente attive di cui all'articolo 1 della legge n. 376/00: "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 294 del 18 dicembre 2000. Tale lista è stata approvata con Decreto Ministeriale del 15 ottobre 2002 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 278 del 27 novembre 2002.

Un campione di urine viene giudicato positivo ad un controllo antidoping quando presenta una concentrazione di efedrina pari o superiore a 10 µg/ml^(5,6).

In Svizzera i prodotti contenenti derivati dell'efedrina sono registrati quali prodotti farmaceutici acquistabili solo con ricetta medica.

La Food and Drug Administration (FDA) americana ha recentemente bandito l'impiego di *Sida cordifolia*, avendo contestualmente proibito la vendita di integratori alimentari contenenti alcaloidi dell'*Ephedra sinica*, che sono stati giudicati come integratori che presentano un irragionevole rischio per la salute umana^(2,3). Nel corso del 2004 in America alcune società di medicina ayurvedica hanno presentato ricorsi nei confronti della FDA chiedendo di far rientrare nella legalità il commercio e l'utilizzo degli integratori alimentari a base di *Sida cordifolia*. Non si è a conoscenza, al momento, del risultato di tali ricorsi⁽⁴⁾.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Le proprietà farmacologiche della *Sida cordifolia* sono da attribuire alla presenza di efedrina, pseudoefedrina e di altri alcaloidi strutturalmente correlati. L'efedrina e la pseudoefedrina sono agenti simpaticomimetici dotati di attività agonista, sia diretta che indiretta, nei confronti dei recettori α - e β -adrenergici e stimolante il sistema nervoso centrale⁽⁷⁻⁸⁾.

L'efedrina può essere assunta per via inalatoria (i sali di efedrina sono stati usati come decongestionanti nasali) e viene assorbita bene anche attraverso la cute sotto forma di unguento. Gocce di efedrina alla concentrazione di 0,1% applicate agli occhi sono efficaci per il trattamento della congiuntivite allergica. Quando l'efedrina veniva somministrata per via orale per i suoi effetti broncodilatatori e decongestionanti, la dose media era di 25-50 mg/kg/die da ripetere se necessario ogni 3-4 ore con il limite totale quotidiano di 150 mg. La dose pediatrica è di 2-3 mg/kg/die di peso corporeo o 100 mg/m²/die di superficie corporea, suddivise in 4-6 dosi⁽³⁾. In caso di somministrazione parenterale, era consigliata la minima dose efficace (12,5-25 mg).

Dopo somministrazione orale l'efedrina viene rapidamente e completamente assorbita a livello intestinale. Una volta assorbito il composto, che presenta un elevato volume di distribuzione, raggiunge il picco plasmatico dopo un'ora dall'assunzione. L'emivita plasmatica della sostanza varia da 3 a 6 ore a seconda del pH urinario ma i suoi effetti farmacologici perdurano per circa 1 ora. L'efedrina ed i composti ad essa correlati sono lipofili e possono attraversare la barriera emato-encefalica interagendo con il sistema nervoso centrale.

Solo una piccola parte di efedrina viene metabolizzata ad opera del fegato; le principali reazioni che la sostanza subisce sono N-demetilazione (8-20%) e deaminazione (4-13%). La maggior quota di efedrina (circa il 53-74%) viene invece escreta in forma immodificata con le urine. L'escrezione urinaria, per la presenza di un amino gruppo ionizzabile, viene favorita dal pH acido delle urine⁽⁹⁻¹¹⁾.

A livello centrale l'efedrina esercita un potente effetto stimolante; ha trovato impiego come ingrediente ad azione anoressizzante contenuto in prodotti dimagranti e per il trattamento della narcolessia e degli stati depressivi⁽⁹⁾.

A livello cardiovascolare determina incremento della forza di contrazione del cuore, aumento dell'output cardiaco e vaso-costrizione periferica con un conseguente aumento sia della pressione sistolica che della diastolica⁽¹²⁾.

L'alcaloide, stimolando i recettori adrenergici, induce rilassamento della muscolatura liscia bronchiale, riduzione del tono e della motilità intestinale, rilassamento delle parete vescicale e del tono della muscolatura uterina.

È stato dimostrato che l'efedrina e la pseudoefedrina posseggono effetti anti-infiammatori nei confronti dell'edema indotto da carragenina nel topo⁽¹³⁾. Inoltre, l'estratto crudo di *Ephedra sinica* ha mostrato *in vitro* la capacità di inibire la via classica di attivazione del complemento⁽¹⁴⁾.

Sempre *in vitro*, sono stati osservati effetti antibatterici nei confronti dello *Staphylococcus aureus*⁽¹⁵⁾, effetti citotossici nei confronti dell'epatoblastoma HepG2 e del neuroblastoma Neuro-2a⁽¹⁶⁾, un blando effetto epatoprotettivo nei confronti della citotossicità indotta dal tetracloruro di carbonio⁽¹⁷⁾.

La *Sida cordifolia* è stata diffusamente utilizzata dalle tribù dello stato di Gujarat in India per i suoi presunti effetti vasodilatatori e cardioprotettivi. Non esistono dati clinici che supportino tale uso. Tuttavia, recentemente è stato dimostrato che un estratto idroalcolico di foglie di *Sida cordifolia* somministrato per via orale in associazione a propranololo produce effetti cardioprotettivi nell'infarto del miocardio indotto sperimentalmente nel ratto⁽¹⁸⁾.

Sempre nel ratto, è stato anche dimostrato che la somministrazione orale di un estratto metanolico ottenuto dalle parti aeree di *Sida cordifolia* possiede effetti antipiretici ed è in grado di proteggere dagli effetti ulcerogeni indotti dall'aspirina e dall'etanolo⁽¹⁹⁾.

Tossicità

La maggior parte degli studi sugli aspetti tossicologici dell'efedrina naturale sono stati eseguiti sul *Ma-huang* (*Ephedra sinica*) e non sulla *Sida cordifolia*. Un recente studio ha dimostrato che l'assunzione di integratori alimentari a base di *Ephedra sinica* e caffeina incrementa la pressione arteriosa. In particolare è stato osservato che l'assunzione di una singola dose orale di un'associazione contenente efedrina e caffeina (rispettivamente 20 mg e 200 mg) causa un incremento della pressione sistolica pari a 14 mm di Hg e della pressione diastolica pari a 6 mm di Hg⁽²⁰⁾.

In un altro studio condotto contro placebo su soggetti sani, sono state studiate le variazioni pressorie in seguito alla somministrazione orale di efedrina (0,1 mg/kg), caffeina (4 mg/kg) e delle due sostanze associate. In riferimento all'azione sulla pressione arteriosa per la caffeina è stato osservato, rispetto al placebo, un incremento compreso tra 3 e 6 mm di Hg, per l'efedrina l'incremento è risultato invece pari a 12 mm di Hg. L'associazione delle due sostanze, infine, ha determinato un aumento della pressione arteriosa, rispetto al placebo, pari a 15 mm di Hg^(21,22).

Dati relativi alla tossicità acuta dell'efedrina⁽²³⁾

Nell'uomo - DLo: 9 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 350 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 74 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della pseudoefedrina⁽²⁴⁾

Nell'uomo - DLo: 9 mg/kg

Nell'uomo - TDLo 64 mg/kg

Effetti avversi

I più comuni effetti avversi centrali associati all'uso di efedrina sono: tremori, stati di ansia e confusionali, irrequietezza, insonnia e stati psicotici; in seguito ad overdose possono invece manifestarsi psicosi paranoiche e allucinazioni⁽⁷⁾.

A livello cardiovascolare l'efedrina può indurre ipertensione arteriosa, vasocostrizione, tachicardia, palpitazioni, ischemia del miocardio e arresto cardiaco⁽²⁵⁾ e predisporre all'insorgenza di ictus ischemico o emorragico⁽²⁶⁾. In letteratura viene riportato il caso di una donna di 35 anni affetta da broncospasmo che ha manifestato una cardiomiopatia in seguito all'uso cronico di dosi elevate di efedrina⁽²⁷⁾.

In seguito ad assunzioni ripetute di efedrina si può sviluppare tolleranza (riduzione dell'efficacia fino alla perdita dell'effetto). L'overdose da efedrina si manifesta con nausea e vomito cui seguono cefalea, agitazione, stati di ansia, tremori, tachicardia e ipertensione. L'eccessivo incremento della pressione arteriosa può portare ad emorragia cerebrale

e ad infarto del miocardio. In seguito ad aritmie ventricolari si può avere arresto cardiaco e morte.

L'efedrina è controindicata nei casi di ipertensione, ipertiroidismo, feocromocitoma e glaucoma acuto ad angolo chiuso. La sua assunzione dovrebbe essere effettuata con cautela dai pazienti affetti da ipertrofia prostatica o da insufficienza renale^(9,20,28,29).

Una metanalisi che ha valutato studi clinici e dati provenienti dal sistema di segnalazione delle reazioni avverse della FDA, sugli effetti di preparati a base di *Ephedra sinica* o di efedrina, utilizzati a scopo dimagrante o per migliorare le prestazioni atletiche, ha dimostrato che l'uso di *Ephedra sinica* o di efedrina in associazione a caffeina aumenta il rischio di aritmie cardiache e di disturbi gastrointestinali, psichiatrici e del sistema nervoso autonomo⁽³⁰⁾.

Interazioni farmacologiche

L'efedrina può interagire con gli inibitori delle monoaminossidasi (MAO) causando un incremento dei livelli di noradrenalina con conseguente aumento del tono simpatico. In seguito a questa interazione si possono manifestare sintomi quali cefalea, febbre, aritmie e crisi ipertensive. Pertanto l'efedrina non dovrebbe essere assunta da pazienti in trattamento con inibitori delle MAO o da pazienti che hanno sospeso il trattamento con tali farmaci da meno di 14 giorni⁽³¹⁾.

L'efedrina, può ridurre l'efficacia farmacologica dei farmaci antipertensivi⁽³²⁾; associata alla clonidina può causare incremento dei livelli di noradrenalina ed innalzamento della pressione arteriosa⁽³³⁾.

L'efedrina, se associata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), può favorire l'insorgenza di lesioni a carico della mucosa gastrica⁽³⁴⁾. Inoltre la sostanza può incrementare il metabolismo dei corticosteroidi riducendone i livelli plasmatici. I pazienti asmatici in trattamento con tali farmaci dovrebbero quindi evitare l'assunzione di prodotti a base di efedrina⁽³⁵⁾.

L'escrezione urinaria dell'efedrina è pH-dipendente. I farmaci di seguito elencati sono in grado di alcalinizzare le urine e di conseguenza rallentare l'eliminazione dell'efedrina⁽³⁶⁾:

- Acetazolamide
- Cloruro di ammonio
- Antiacidi
- Bicarbonato di sodio

Un maggiore rischio di eventi avversi di tipo cardiovascolare (ipertensione, tachicardia o aritmie cardiache) è stato osservato dopo somministrazione concomitante di efedrina e dei seguenti farmaci^(31,37,38):

- Digossina
- Ciclopropano
- Fenilpropanolamina
- Pseudoefedrina

La reserpina causando deplezione di noradrenalina, può ridurre l'efficacia dell'efedrina⁽³⁹⁾. La teofillina può causare una maggiore incidenza degli effetti avversi centrali e gastrointestinali (irrequietezza, insonnia e nausea) che si manifestano in seguito alla somministrazione di efedrina⁽⁴⁰⁾.

Infine va presa in considerazione l'associazione tra efedrina e caffeina. Quest'ultima infatti può potenziare gli effetti simpaticomimetici dell'efedrina e causare tachicardia, ipertensione, ictus e aritmie cardiache. L'uso concomitante di queste due sostanze dovrebbe essere pertanto evitato⁽²⁶⁾.

Effetti in gravidanza

L'efedrina è in grado di passare nel latte materno e di attraversare la placenta. L'ingestione della sostanza durante la gravidanza può causare nel feto iperattività, irritabilità e tachicardia. Per tali ragioni la FDA ha assegnato i prodotti a base di *Ephedra sinica* alla categoria 2c: da non usare in gravidanza e/o durante l'allattamento⁽⁴¹⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti in letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi della *Sida cordifolia* nei liquidi biologici. È invece descritta una metodologia per l'analisi dei principi attivi in prodotti erboristici mediante un gas-cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa⁽⁴²⁾.

Tuttavia, esiste in letteratura una metodologia per l'analisi nel sangue⁽⁴³⁾ dei principi attivi dell'*Ephedra sinica*, contenuti anche nella *Sida cordifolia*.

Si rimanda alla monografia della *Ephedra Sinica* per i dettagli analitici della determinazione nel sangue dell'efedrina e pseudoefedrina, principi attivi comuni alle due piante⁽⁴³⁾.

Bibliografia

- FRANZOTTI EM, SANTOS CV, RODRIGUES HM, MOURAO RH, ANDRADE MR, ANTONIOLLI AR. Anti-inflammatory, analgesic activity and acute toxicity of *Sida cordifolia* L. (Malva-branca). *J Ethnopharmacol.* 2000; 72: 273-277.
- CAPRINO L, BRAGANÒ MC, BOTRÈ F. Gli integratori fitoterapici nello sport: uso ed abuso. *Ann Ist Super Sanità.* 2005; 41: 35-38.
- FDA - Final rule declaring dietary supplements containing ephedrine alkaloids adulterated because they present an unreasonable risk. *Federal Register* - February 11 - 2004; 69.
- <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/aug04/082004/95n-0304-psa00001-vol398.pdf>
- <http://www.wada-ama.org/>
- LEFEBVRE RA, SURMONT F, BOUCKAERT J, MOERMAN E. Urinary excretion of ephedrine after nasal application in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol.* 1992; 44: 672-675.
- MARTINDALE. *The Complete Drug Reference*, 32nd edn. (Parfitt K, ed.). London: The Pharmaceutical Press, 1999.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*, vol 1. Geneva: World Health Organization, 1999.
- GOODMAN AND GILMAN'S - *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill Medical Publishing Division. Tenth Edition 2001: pp. 237-238.
- ANDRAWS R, CHAWLA P, BROWN D. Cardiovascular effects of Ephedra alkaloids: a comprehensive review. *Progress Car Dis.* 2005; 47: 217-225.
- SEVER PS, DRING LG, WILLIAMS RT. The metabolism of (-)-ephedrine in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975; 9: 193-198.
- MCEVOY GK (ed): *AHFS Drug Information 1999*. American Society of Health System Pharmacists, Bethesda, MD; 1999.
- KASAHARA Y, HIKINO H, TSURUFUJI S, WATANABE M, OHUCHI K. Antiinflammatory actions of ephedrine in acute inflammations. *Planta Med.* 1985; 51: 325-331.
- LING M, PIDDLESSEN SJ, MORGAN PB. A component of the medicinal herb ephedra blocks activation in the classical and alternative pathways of complement. *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 582-588.
- CHANG HM, PAUL PH, YEUNG SCY, SHENG-YAO S. *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*, vol 2. Singapore: World Scientific Publishing, 1987: 1119-1124.
- LEE MK, CHENG BW, CHE CT, HSIEH DP. Cytotoxicity assessment of Ma-huang (*Ephedra*) under different conditions of preparation. *Toxicol Sci.* 2000; 56: 424-430.
- LEE JW, CHOI JH, KANG SM. Screening of medicinal plants having hepatoprotective activity effect with primary cultured hepatocytes intoxicated using carbon tetrachloride cytotoxicity. *Kor J Pharmacogn.* 1992; 23: 268-275.
- KUBAVAT JB, ASDAQ SM. Role of *Sida cordifolia* L. leaves on biochemical and antioxidant profile during myocardial injury. *J Ethnopharmacol.* 2009 6; 124: 162-165.
- PHILIP BK, MURALIDHARAN A, NATARAJAN B, VARADAMURTHY S, VENKATARAMAN S. Preliminary evaluation of anti-pyretic and anti-ulcerogenic activities of *Sida cordifolia* methanolic extract. *Fitoterapia.* 2008; 79: 229-231.
- HALLER CA, JACOB 3rd P, BENEWITZ NL. Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. *Clin Pharm Ther.* 2002; 71: 421-432.
- JACOBS I, PASTERNAK H, BELL DG. Effects of ephedrine, caffeine, and their combination on muscular endurance. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35: 987-994.
- BERLIN I, WAROT D, AYMARD G, ACQUAVIVA E, LEGRAND M, LABARTHE B, PEYRON I, DIQUET B, LECHAT P. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single nasal (5 mg and 10 mg) and oral (50 mg) doses of ephedrine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 57: 447-455.
- ARENA JM, SPRIGFIELD IL, THOMAS CC. *Poisoning: toxicology, symptoms, treatments.* 2nd ed. 1970; 2: 73.
- BURKHART KK. Intravenous propranolol reverses hypertension after sympathomimetic overdose: two case reports. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992; 30: 109-114.
- PENTEL P. Toxicity of over-the-counter stimulants. *JAMA.* 1984; 252: 1898-1903.
- HALLER CA, BENEWITZ NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1833-1838.

27. VAN MIEGHEM W, STEVENS E, COSEMANS J. Ephedrine-induced cardiopathy. *Br Med J.* 1978; 1: 816.
28. HALLER CA, JACOB P, BENOWITZ NL. Short-term metabolic and hemodynamic effects of ephedra and guarana combinations. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77: 560-571.
29. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~t63K7F:1>
30. SHEKELLE PG, HARDY ML, MORTON SC, MAGLIONE M, MOJICA WA, SUTTORP MJ, RHODES SL, JUNGVIG L, GAGNE J. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *JAMA.* 2003; 289: 1537-1545.
31. BLUMENTHAL M, BUSSE WR, GOLDBERG A, HALL T, RIGGINS CW, RISTER RS, EDS. KLEIN S, RISTER RS. *The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines.* Boston: Integrative Medicine Communications; Austin, TX: American Botanical Council, 1998.
32. ZAHN KA, LI RL, PURSSEL RA. Cardiovascular toxicity after ingestion of "herbal ecstasy." *J Emerg Med.* 1999; 17: 289-291.
33. NISHIKAWA T, KIMURA T, TAGUCHI N. Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous ephedrine in awake or anesthetized patients. *Anesthesiology.* 1991; 74: 705-710.
34. CHO S, HONG T, JIN GB, YOSHINO G, MIURA M, AIKAWA Y, YASUNO F, CYONG JC. The combination therapy of ephedra herb and loxoprofen caused gastric lesions in mice. *Am J Chin Med.* 2002; 30: 571-577.
35. BROOKS SM, SHOLITON LJ, WERK EE, ALTENAU P. The effects of ephedrine and theophylline on dexamethasone metabolism in bronchial asthma. *J Clin Pharmacol.* 1977; 17: 308-318.
36. BRATER DC, KAOJARERN S, BENET LZ, LIN ET, LOCKWOOD T, MORRIS RC, MCSHERRY EJ, MELMON KL. Renal excretion of pseudoephedrine. *Clin Pharmacol Ther.* 1980; 28: 690-694.
37. *Product Information: Ephedrine sulfate injection USP.* Abbott Hospital Products, North Chicago, IL; 1997.
38. ONUIGBO M, ALIKHAN M. Over-the-counter sympathomimetics: a risk factor for cardiac arrhythmias in pregnancy. *South Med J.* 1998; 91: 1153-1155.
39. HANSTEN PD, HORN JR. *Drug Interactions.* Lea & Febiger, Philadelphia, PA; 1990.
40. BIERMAN CW, PIERSON WE, SHAPIRO GG. Exercise-induced asthma: pharmacological assessment of single drugs and drug combinations. *JAMA.* 1975; 234: 295-298.
41. BERKOWITZ RL, COUSTAN DR, NOCHIZUKI TK. *Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy.* Little, Brown and Co, Boston, MA; 1981.
42. MARCHEI E, PELLEGRINI M, PACIFICI R, ZUCCARO P, PICHINI S. A rapid and simple procedure for determination of ephedrine alkaloids in dietary supplements by gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 41: 1633-1641.
43. BEYER J, PETERS FT, KRAEMER T, MAURER HH. Detection and validated quantification of nine herbal phenalkylamines and methcathinone in human blood plasma by LC-MS/MS with electrospray ionization. *J Mass Spectrom.* 2007; 42: 150-160.

Tribulus terrestris

(tribolo)



Nome: *Tribulus terrestris* L.

Famiglia: Zygophyllaceae

Genere: *Tribulus* L.

Specie: *Tribulus terrestris* L.

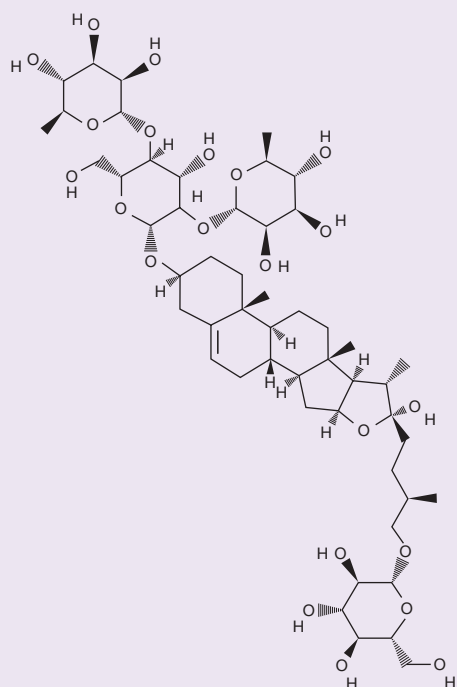
Sinonimi: tribolo, puncture vine, Bai Ji Li

Provenienza: pianta originaria dell'India, ma ormai presente in gran parte dell'America settentrionale in qualità di infestante

Principi attivi: protodioscina

La pianta contiene flavonoidi, amidi ed alcaloidi, quantunque le sue proprietà sembrano essere attribuite completamente alla protodioscina. Le parti utilizzate sono i semi ed i frutti, e, più in generale, le parti aeree della pianta.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: protodioscina.

Formula Molecolare: $C_{51}H_{84}O_{22}$ (peso molecolare = 1049,2).

Nome sistematico: non sono presenti in letteratura dati relativi al nome sistematico.

Numero di registro CAS: 18642-44-9.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: Non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: solubile in una miscela di acqua e acetone-trile.

Uso storico

Il *Tribulus terrestris* è impiegato da tempo immemorabile nella tradizione erboristica asiatica, in particolare ayurvedica. La medicina popolare indiana, cinese, bulgara e di altri paesi la utilizza per la cura dell'impotenza, dell'edema, del gonfiore addominale e per la cura delle malattie cardiovascolari.

Uso attuale

Il *Tribulus terrestris* è utilizzato come tonico geriatrico e per il trattamento della debolezza generalizzata nella medicina ayurvedica. Preparazioni a base di estratto di *Tribulus terrestris* sono in vendita negli Stati Uniti come integratori alimen-

tari che vantano un'azione stimolante generale dell'attività motoria e del tono muscolare. Infatti, le preparazioni a base di *Tribulus terrestris* sono utilizzate per migliorare le prestazioni sportive e per il trattamento dell'impotenza. Il *Tribulus terrestris* viene pubblicizzato in rete come “un potente afrodisiaco in grado di influire favorevolmente sulla sfera sessuale, come una pianta dalle proprietà tonico-energizzanti, anabolizzanti, stimolanti dell'attività sessuale e spermatogeniche”. Viene altresì utilizzato da alcuni atleti in quanto si ritiene essere in grado di aumentare lo stimolo della produzione di steroidi androgeni da parte delle gonadi secondo un meccanismo ancora poco chiaro.

Legislazione

In Italia, la vendita del *Tribulus terrestris* non è soggetta a nessun tipo di restrizione. Parimenti, non sono noti provvedimenti legislativi restrittivi a carico del *Tribulus terrestris* o dei suoi componenti principali in altri paesi europei o extra-europei.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La protodioscina è una saponina steroidea che costituisce circa il 45% dell'estratto ottenuto dalle parti aeree del *Tribulus terrestris*. La sostanza è in grado di incrementare la produzione endogena di testosterone, diidrotosterone, ormone luteinizzante (LH), deidroepiandrosterone (DHEA) e deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S). Grazie a questi effetti nell'animale da esperimento si verifica un aumento della spermatogenesi e della frequenza di accoppiamenti. Nel coniglio in particolare è stato dimostrato che il composto stimola il rilascio di monossido d'azoto (NO) da parte dell'endotelio vasale dei corpi cavernosi esercitando così un effetto pro-erettile. Il meccanismo alla base di questo effetto sembra coinvolgere anche il pathway degli ormoni steroidei. Sebbene nell'uomo la protodioscina sia utilizzata per il trattamento delle disfunzioni erettili va sottolineato che la sua efficacia non è stata ancora dimostrata^(1,2).

In uno studio condotto contro placebo su un gruppo di giovani volontari, sono stati rilevati i livelli serici di testosterone, androstenedione ed ormone luteinizzante dopo somministrazione di *Tribulus terrestris* alle dosi di 10 e 20 mg/kg. Dopo 4 settimane di trattamento, tali valori sono risultati simili a quelli dei non trattati⁽³⁾.

Un ulteriore studio condotto contro placebo su 15 atleti ha dimostrato che l'assunzione per otto settimane di un prodotto a base di *Tribulus terrestris* (3,21 mg/kg/die) non ha determinato differenze significative tra gli assuntori ed i controlli (che assumevano placebo) sia per quanto riguarda la massa muscolare che la resistenza alla fatica⁽⁴⁾.

Uno studio cinese condotto su 406 pazienti affetti da *angina pectoris* ha dimostrato che la protodioscina può essere utile nel trattamento di questa patologia cardiaca grazie ai suoi effetti coronarodilatatori⁽⁵⁾. Il consumo di estratti di *Tribulus terrestris* può ridurre in maniera significativa i lipidi e contrastare il danno da disfunzione endoteliale vasale causato dall'iperlipidemia indotta sperimentalmente nel coniglio⁽⁶⁾.

Gli estratti di *Tribulus terrestris* possiedono inoltre proprietà antitumorali e antibatteriche nei confronti di *Staphylococcus aureus* e di *Escherichia coli*⁽⁷⁾. Le saponine contenute nel tribolo possiedono proprietà antifungine nei confronti di ceppi di *Candida albicans* farmaco-resistenti⁽⁸⁾.

Infine, l'estratto acquoso della pianta è in grado di influenzare anche il metabolismo dell'ossalato inibendo la glicolato ossidasi e la glicolato deidrogenasi. Questo effetto si traduce, in definitiva, in una riduzione dell'iperossaluria, una delle principali cause della formazione di calcoli renali⁽⁹⁾.

Uno studio eseguito sui ratti con la finalità di valutare gli effetti del *Tribulus terrestris* sul sistema endocrino ha evidenziato un'azione positiva sulla produzione degli spermatozoi in associazione a livelli immodificati di ormoni androgeni in circolo. Lo stesso studio non ha messo in rilievo alcun effetto a livello dei tessuti di organi sensibili all'azione ormonale quali la prostata, le vescicole seminali, l'utero e la vagina⁽¹⁰⁾.

Tossicità

Le parti aeree di *Tribulus terrestris* contengono β -carboline. Negli ovini la continua ingestione della pianta può determinare l'accumulo di tali sostanze a livello del sistema nervoso centrale con conseguente insorgenza di disturbi locomotori progressivi ed irreversibili⁽¹¹⁾.

Non sono noti dati di tossicità acuta della protodioscina.

Effetti avversi

In letteratura è stato descritto il caso clinico di un ragazzo di 21 anni che aveva assunto cronicamente prodotti a base di *Tribulus terrestris* per migliorare le proprie performance atletiche. In seguito all'uso di tale prodotti il giovane ha sviluppato ginecomastia con alterazione del profilo ormonale (riduzione dei livelli di FSH, di LH e di testosterone con livelli normali di prolattina, estradiolo e progesterone); tale alterazione si è risolta solo dopo che il ragazzo ha sospeso l'assunzione del *Tribulus terrestris*⁽¹²⁾.

Interazioni farmacologiche

Non sono riportate possibili interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

Non esistono dati sull'uso in gravidanza o durante l'allattamento.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti in letteratura scientifica metodologie per l'analisi del principio attivo del *Tribulus Terrestris* in matrici biologiche e tessuti umani. Sono invece presenti: una metodica per l'analisi della protodioscina, principio attivo del *Tribulus Terrestris*, in urina di ratto⁽¹³⁾ e una per l'analisi di tale principio in cromatografia liquida accoppiata ad un rivelatore evaporativo a luce diffusa nella pianta polverizzata⁽¹⁴⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione della protodioscina in plasma di ratto

(tratto da: TIEJIE W, ZHOGBO L, JUN L, MIN Z, JUPENG L, XIAOHUI C, KAISHUN B. Determination of protodioscin in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B 2007; 848: 363-368)⁽¹³⁾.

L'analisi viene eseguita su plasma di ratto mediante un cromatografo liquido associato ad uno spettrometro di massa tandem.

Estrazione del campione

A 40 µl di plasma si aggiungono 100 µl di acetonitrile per la deproteinizzazione e 20 µl di alcol metilico. La miscela viene agitata per 60 secondi e successivamente centrifugata a 4000 g per 10 minuti. 20 µl del supernatante vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Carbosorb ODS-3 (50 mm x 2.0 mm x 5 µm)

Fase mobile : acetonitrile-acqua-acido formico (80:20:0,1 v/v/v)

Modalità di separazione: isocratica

Flusso: 0,20 ml/min

Temperatura colonna: 30°C

Energia di collisione: 35 V

Temperatura della sorgente: 105°C

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva

Tempo di ritenzione della sostanza ricercata

Protodioscina: 0,69 minuti

Frammenti caratteristici della sostanza ricercata

Protodioscina: m/z 1032, 869, 415

Standard

Per lo standard di protodioscina sono state utilizzate radici di *Discorsia Nipponica*.

Curva di calibrazione

Gli standard di calibrazione (range 20-125000 ng/ml) vengono preparati aggiungendo le soluzioni standard a concentrazioni note ai campioni di plasma di controllo.

Risultati

La presente metodica permette solo l'identificazione della protodioscina, principio attivo del *Tribulus terrestris*, escreto nelle urine di ratto dopo somministrazione intravenosa.

Bibliografia

1. GAUTHMAN K, ADAIKAN PG, PRASAD RN. Aphrodisiac properties of Tribulus terrestris extract (protodioscin) in normal and castrated rats. Life Sci. 2002; 71: 1385-1396.
2. ADAIKAN PG, GAUTHAMAN K, PRASAD RNV, NG SC. Proerectile pharmacological effects of Tribulus terrestris extract on the rabbit corpus cavernosum. Ann Acad Med Singapore. 2000; 29: 22-26.
3. NEYCHEV VK, MITEV VI. The aphrodisiac herb Tribulus terrestris does not influence the androgen production in young men. J Ethnopharmacol. 2005; 101: 319-323.
4. ANTONIO J, UELMEN J, RODRIGUEZ R, EARNEST C. The effects of Tribulus terrestris on body composition and exercise performance in resistance-trained males. Int. J Sport Nutr Exerc Metab. 2000; 10: 208-215.
5. WANG B, MA L, LIU T. 406 cases of angina pectoris in coronary heart disease treated with saponin of Tribulus terrestris. Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1990; 10: 85-87.
6. TUNCER MA, YAYMACI B, SATI L, CAYLI S, ACAR G, ALTUG T, DEMIR R. Influence of Tribulus terrestris extract on lipid profile and endothelial structure in developing atherosclerotic lesions in the aorta of rabbits on a high-cholesterol diet. Acta Histochem. 2009; 111: 488-500.
7. ZAFAR R, LALWANI M. Tribulus terrestris Linn-a review of the current knowledge. Indian Drugs. 1989; 27: 148-153.
8. ZHANG JD, CAO YB, XU Z, SUN HH, AN MM, YAN L, CHEN HS, GAO PH, WANG Y, JIA XM, JIANG YY. In vitro and in vivo antifungal activities of the eight steroid saponins from Tribulus terrestris L. with potent activity against fluconazole-resistant fungal. Biol Pharm Bull. 2005; 28: 2211-2215.
9. SANGEETA D, SIDHU H, THIND SK NATH R. Therapeutic response of Tribulus terrestris (Gokhru) aqueous extract on hyperoxaluria in male adult rats. Phytother Res. 1993; 7: 116-119.
10. MARTINO-ANDRADE AJ, MORAIS RN, SPERCOSKI KM, ROSSI SC, VECHI MF, GOLIN M, LOMBARDI NF, GRECA CS, DALSENTER PR. Effects of Tribulus terrestris on endocrine sensitive organs in male and female Wistar rats. J Ethnopharmacol. 2009 in press. Epub ahead of print.
11. BOURKE CA, STEVENS GR, CARRIGAN MJ. Locomotor effects in sheep of alkaloids identified in Australian Tribulus terrestris. Aust Vet J. 1992; 69: 163-165.
12. JAMEEL JKA, KNEESHAW PJ, RAO VSR, DREW PJ. Gynaecomastia and the plant product "Tribulus terrestris". Breast. 2004; 13: 428-430.
13. TIEJIE W, ZHOGBO L, JUN L, MIN Z, JUPENG L, XIAOHUI C, KAISHUN B. Determination of protodioscin in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B 2007; 848: 363-368.
14. GANZERA M, BEDIR E, KHAN IA. Determination of steroidal saponins in Tribulus Terrestris by Reversed-phase High- Performance liquid Chromatography and Evaporative Light scattering detection. J Pharm Sci. 2001; 90: 1752-1758.

I Cactus del genere *Trichocereus*

Trichocereus macrogonus

Nome: *Trichocereus macrogonus*

Famiglia: *Cactaceae*

Genere: *Trichocereus*

Specie: *Trichocereus macrogonus*

Sinonimi: non conosciuti

Provenienza: Sud America

Principi attivi: mescalina, 3-metossitiramina, 3,4-dimetossifenetilamina, tiramina



Trichocereus pachanoi

(cactus di san pedro)

Nome: *Trichocereus pachanoi*

Famiglia: *Cactaceae*

Genere: *Trichocereus*

Specie: *Trichocereus pachanoi*

Sinonimi: *Echinopsis pachanoi*, cactus di San Pedro

Provenienza: Perù, Ecuador

Principi attivi: mescalina, 3-metossitiramina



Trichocereus peruvianus

(torcia peruviana)

Nome: *Trichocereus peruvianus*

Famiglia: *Cactaceae*

Genere: *Trichocereus*

Specie: *Trichocereus peruvianus*

Sinonimi: torcia peruviana

Provenienza: Perù, sul versante Ovest delle Ande, a un'altitudine di circa 2000 metri

Principi attivi: mescalina, 3-metossitiramina, 3,4-dimetossifenetilamina, tiramina



Trichocereus validus

Nome: *Trichocereus validus*

Famiglia: *Cactaceae*

Genere: *Trichocereus*

Specie: *Trichocereus validus*

Sinonimi: non conosciuti

Provenienza: Bolivia

Principi attivi: mescalina



Trichocereus werdermannianus

Nome: *Trichocereus werdermannianus*

Famiglia: Cactaceae

Genere: *Trichocereus*

Specie: *Trichocereus werdermannianus*

Sinonimi: non conosciuti

Provenienza: Sud America

Principi attivi: mescalina, 3-metossitiramina, 3,4-dimetossifenetilamina



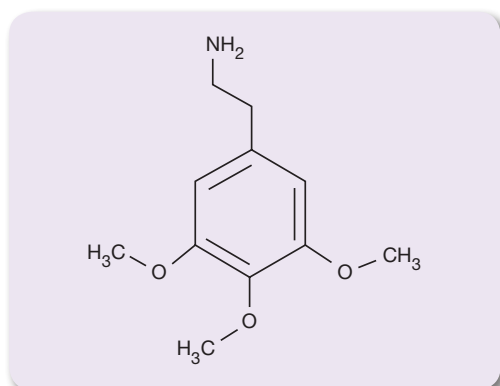
Al genere *Trichocereus* appartengono circa 40 specie di piante cactacee diverse con effetti psicoattivi dovuti alla presenza della mescalina. Tra i vari cactus appartenenti al genere *Trichocereus*, troviamo il *Trichocereus macrogonus*, con un contenuto in alcaloidi variabile tra 0,1 e 0,5 mg/g di peso fresco della pianta. La mescalina rappresenta oltre il 50% dell'intera frazione di alcaloidi e costituisce lo 0,05% in peso fresco⁽¹⁾. La 3,4-dimetossifenetilamina, la 3-metossitiramina e la tiramina sono state trovate in percentuali che vanno dall'1 al 10% dell'intera frazione di alcaloidi presenti in *Trichocereus macrogonus*, dunque, mediamente, lo 0,0015% in peso fresco⁽¹⁾. Diversi lavori riportano un contenuto variabile di mescalina per *Trichocereus pachanoi* che va dallo 0,1 al 2,3% in peso secco della pianta⁽²⁾. Anche il *Trichocereus peruvianus* contiene mescalina in quantità sovrapponibili a quelle del *pachanoi* (0,8% peso secco)⁽³⁾. Nel *Trichocereus pachanoi* sono state trovate, inoltre, piccole quantità (0,01%) di 3-metossitiramina⁽⁴⁾ e nel *Trichocereus peruvianus* anche tracce di tiramina (0,0085%) e 3,4-dimetossifenetilamina⁽³⁾. Nel *Trichocereus validus*, l'unico principio attivo caratterizzato in letteratura è la mescalina, il cui contenuto è di circa 0,25 mg/g di peso fresco della pianta⁽¹⁾. Il *Trichocereus werdermannianus* presenta un contenuto in alcaloidi variabile tra 0,1 e 0,5 mg/g di peso fresco della pianta, con la mescalina che costituisce oltre il 50% dell'intera frazione di alcaloidi presenti⁽¹⁾. La 3,4-dimetossifenetilamina e la 3-metossitiramina sono state trovate invece in percentuali che vanno dall'1 al 10% dell'intera frazione di alcaloidi presenti nel *Trichocereus werdermannianus*⁽¹⁾.

Secondo alcuni autori, tra le varie specie di *Trichocereus* è possibile riconoscere in linea di massima, dalla struttura della pianta adulta, quelli che possono contenere mescalina: in linea generale i cactus dalla classica forma "a candelabro", possiedono mescalina, quelli dalla forma colonnare, no⁽¹⁾.

La mescalina appartiene alla famiglia di composti conosciuti con il nome di fenetilammine: ciò la rende strutturalmente piuttosto diversa dalle altre droghe psichedeliche cosiddette "maggiori" (le indolammine) quali l'LSD (diethylamide dell'acido lisergico), la psilocibina, la dimetiltriptamina (DMT) etc.⁽⁵⁾.

La mescalina si assume per via orale. La forma venduta illegalmente 9 volte su 10 è ottenuta con l'estrazione del principio attivo dai cactus e si può presentare sottoforma di polvere, liquido o cristalli⁽⁶⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: mescalina.

Formula Molecolare: C₁₁H₁₇NO₃ (peso molecolare = 211,2).

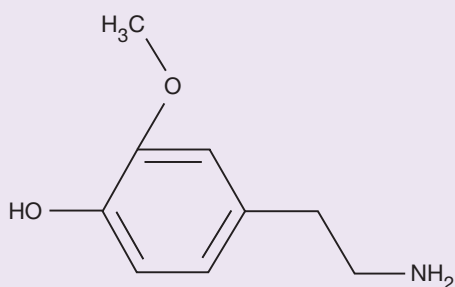
Nome sistematico: 3,4,5,-trimetossifenetilamina.

Numero di registro CAS: 54-04-6.

Punto di fusione: 35,5°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: acqua, alcol metilico.



Nome: 3-metossitiramina.

Formula Molecolare: $C_9H_{13}NO_2$ (peso molecolare = 167,2).

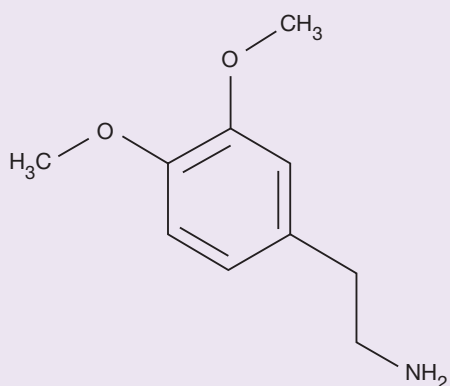
Nome sistematico: 4-(2-aminoetil)-2-metossifenolo.

Numero di registro CAS: 554-52-9.

Punto di fusione: 213-215°C (forma cloridrato).

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: acqua.



Nome: 3,4 dimetossifenilettilamina.

Formula Molecolare: $C_{10}H_{15}NO_2$ (peso molecolare=181,2).

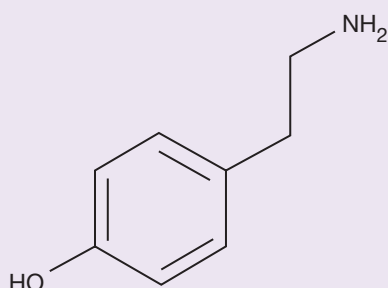
Nome sistematico: 3,4-dimetossifenetilamina.

Numero di registro CAS: 120-20-7.

Punto di fusione: 12-15°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: acqua.



Nome: tiramina.

Formula Molecolare: $C_8H_{11}NO$ (peso molecolare = 137,1).

Nome sistematico: 4-(2-aminoetil)fenolo.

Numero di registro CAS: 51-67-2.

Punto di fusione: 165°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: acqua.

Uso storico

Nell'America meridionale è presente un antico culto legato ad un cactus allucinogeno di grandi dimensioni, il *San Pedro* (*Trichocereus pachanoi*) appunto, che cresce in Perù e in Ecuador, in particolare nelle regioni andine. I dati archeologici datano il rapporto dell'uomo con il *San Pedro* in epoca preincaica. È possibile affermare che i culti del *Peyote* (*Lophophora williamsi*), il cactus più comunemente conosciuto per il suo contenuto di mescalina o del *San Pedro* si siano sviluppati in relazione alle regioni geografiche dove essi crescono naturalmente. Così, mentre il *Peyote* viene tradizionalmente utilizzato dagli sciamani del Messico, il *San Pedro* viene utilizzato dagli sciamani delle regioni andine. Ancora oggi i *curanderos* delle Ande utilizzano il cactus - cotto in un decotto chiamato in Ecuador *cimora* - come mezzo sciamanico terapeutico o divinatorio. Nel Perù settentrionale i *curanderos* utilizzano il *San Pedro* nel corso dei rituali terapeutici (le *mesadas*). Non ci sono notizie certe sull'uso storico del *Trichocereus macrogonus*, *peruvianus*, *validus* e *werdermannianus* tra le popolazioni indigene sudamericane.

Uso attuale

Il consumo attuale dei cactus del *Trichocereus* avviene soprattutto in ambito ricreazionale dove viene ricercato da coloro che desiderano sperimentare sostanze allucinogene legali. Vengono venduti su Internet sia sottoforma di porzioni essiccate sia sottoforma di semi da far germinare in casa per ottenere le piante adulte.

Legislazione

In Italia il più famoso cactus “peyote o peyotl”, come pure il suo principio attivo, la mescalina, sono inseriti nella Tabella I della lista delle sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all’articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Diversamente, nessuno dei cactus del genere *Trichocereus* è inserito come tale nella suddetta tabella delle sostanze stupefacenti e psicotrope, sicchè è ad oggi possibile acquistare i cactus o porzioni essiccate di essi.

In Svizzera la mescalina è classificata tra le sostanze stupefacenti vietate.

Negli Stati Uniti il cactus *San Pedro* e gli altri cactus del genere *Trichocereus* contenenti mescalina non sono sottoposti a restrizioni, sebbene la mescalina sia inserita nella “Schedule I” statunitense.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Il principale componente dei cactus allucinogeni appartenenti al genere *Trichocereus* è la mescalina.

Sebbene il meccanismo d’azione della mescalina non sia stato ancora del tutto chiarito, sembra che gli effetti allucinogeni e comportamentali indotti dalla sostanza siano dovuti alla stimolazione, a livello del sistema nervoso centrale, dei recettori serotoninergici e dopaminergici⁽⁷⁾.

Recentemente è stato osservato che la mescalina (analogamente ad altri allucinogeni) agisce da agonista parziale dei recettori 5-HT_{2A} per la serotonina, la stimolazione dei quali determina un maggiore rilascio di glutammato a livello della corteccia cerebrale che, a sua volta, sembra essere responsabile delle distorsioni cognitive, percettive e affettive causate dal composto⁽⁸⁾.

Alla dose di 350 mg, i primi effetti della mescalina si manifestano dopo circa 30 minuti dall’assunzione, con nausea e vomito occasionalmente accompagnati da diarrea. Durante questa fase è possibile inoltre osservare tachicardia, palpitazioni, aumento della pressione arteriosa, respiro affannoso, midriasi e visione offuscata. Successivamente, dopo un’ora dall’assunzione, si palesano effetti di tipo psicotomimetico che si manifestano con allucinazioni visive e uditive, ansia, alterazioni della percezione sensoriale, tattile e spazio-temporale. Vengono riportati soprattutto fenomeni legati ad alterazioni visive quali luccichii, intensificazione della percezione dei colori, sinestesie, ovvero la capacità di percepire uno stimolo con una reazione propria di un altro senso come per esempio la capacità di odorare i colori e visione di immagini dalle forme ondulate. A livello sensoriale l’individuo manifesta una forte empatia nei confronti di oggetti inanimati o degli esseri viventi⁽⁹⁾.

Più raramente possono insorgere tendenze suicide, paura, comportamenti violenti e paranoie⁽¹⁰⁻¹³⁾. In alcuni casi sono stati segnalati anche episodi di flashback⁽¹⁴⁾.

Sono altresì documentati effetti quali flushing, diaforesi e piloerezione^(13,14), mentre a carico dei muscoli si possono avere brividi, tremori, debolezza, ipertono muscolare e iperriflessia^(10-12,13).

Gli eventi e le sensazioni che hanno luogo sotto l’effetto della mescalina sono ricordati in maniera vivida da parte degli assuntori.

In uno studio condotto su volontari sani è stato osservato che la somministrazione orale di una dose di mescalina pari a 500 mg ha generato dopo circa 3-4 ore uno stato psicotico acuto della durata di circa 12-15 ore⁽¹⁵⁾. Si stima inoltre che la minima dose efficace di mescalina somministrata per via intramuscolare in un uomo del peso medio di 80 kg, corrisponda a circa 200 mg. Un’intossicazione mescalinica di forte entità si manifesta ad un dosaggio pari a circa 3,75 mg/kg. In questo caso il picco di intossicazione si verifica entro 2-4 ore dall’assunzione e si risolve entro le successive 4-6 ore⁽¹⁶⁾.

Durante le prime due ore dall’assunzione, circa l’87% della mescalina assorbita a livello intestinale viene escreta con le urine; di questa circa il 55-60% viene escreta in forma immodificata mentre il 27-30% viene metabolizzata ad acido 3,4,5-trimetossifenilacetico ed il 5% viene trasformata in N-acetil-(3,4-dimetossi-5-idrossi)-fenilettilamina⁽¹⁷⁾.

Nel ratto è stato dimostrato che il sistema nigrostriatale può essere il bersaglio degli effetti neurotossici del composto 3,4-dimetossifenetilamina⁽¹⁸⁾. La tiramina invece è un'ammina simpaticomimetica per la quale non sono stati dimostrati effetti evidenti sull'organismo quando viene assunta attraverso il cibo per via della rapida bio-trasformazione che subisce ad opera delle monoamminoossidasi (MAO) intestinali ed epatiche. Tuttavia nei pazienti sottoposti a terapie con inibitori delle MAO, il consumo di alimenti contenenti più di 10 g di tiramina (per es. formaggi stagionati, alimenti fermentati) può scatenare crisi ipertensive di grave entità⁽¹⁹⁾.

Tossicità

Dati relativi alla tossicità acuta della mescalina⁽²⁰⁾

Nell'uomo - TDL dopo somministrazione intramuscolare: 2,5 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 157 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 534 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 880 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 157 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 534 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della 3-metossitiramina⁽²¹⁾

Non sono noti dati relativi alla tossicità della molecola.

Dati relativi alla tossicità acuta della 3,4-dimetossifenetilamina⁽²¹⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 56 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 181 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della tiramina⁽²¹⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 229 mg/kg

Nel topo - LDL dopo somministrazione intraperitoneale: 800 mg/kg

Nel topo - LDL dopo somministrazione sottocutanea: 225 mg/kg

Effetti avversi

L'assunzione di droghe contenenti mescalina raramente risulta letale. In letteratura sono riportati due casi clinici con esito fatale conseguenti all'uso della sostanza. Nel primo caso il decesso è stato causato da un trauma occorso in seguito al delirio indotto dalla droga. Il contenuto di mescalina nel sangue e nelle urine del paziente era rispettivamente di 9,7 e 1163 µg/ml⁽²²⁾.

Nel secondo caso, manifestatosi in un uomo di 32 anni, l'intossicazione da mescalina ha generato delle lacerazioni esofagee (sindrome di Mallory-Weiss) seguite da accumulo di sangue nel lume gastrico e marcata emoaspirazione polmonare (causa della morte). La concentrazione plasmatica e quella urinaria di mescalina sono risultate rispettivamente pari a 0,48 µg/ml e 61 µg/ml. La sindrome di Mallory-Weiss è stata determinata probabilmente dal vomito profuso indotto dalla mescalina⁽²³⁾.

L'uso della mescalina è stato anche associato all'insorgenza di psicosi persistenti, ansia e depressione⁽²⁴⁾.

Dipendenza e tolleranza

Spesso la mescalina può essere utilizzata in associazione ad altre droghe; ciò può condurre a fenomeni di dipendenza e tolleranza⁽²⁵⁾. In particolare la mescalina può indurre tolleranza crociata nei confronti di altri allucinogeni quali LSD e psilocibina⁽²⁶⁾. Nel caso specifico, la tolleranza (intesa come riduzione della risposta biologica ad una dose costante di principio attivo) tende comunque a regredire rapidamente entro un paio di giorni dalla sospensione dell'assunzione.

Interazioni farmacologiche

La mescalina associata ad alcol o metadone può causare convulsioni, coma, rabdomiolisi e insufficienza renale⁽²⁷⁾.

La fisticigmina somministrata insieme alla mescalina ne incrementa il rischio di mortalità⁽²⁷⁾.

Infine studi sull'animale da esperimento hanno dimostrato che la mescalina può incrementare gli effetti tossici indotti dal sovradosaggio di insulina⁽²⁸⁾.

Effetti in gravidanza

La mescalina può essere considerata un potenziale agente teratogeno⁽²⁹⁾. Studi sul sistema riproduttivo hanno evidenziato come la somministrazione durante il periodo della gestazione nel ratto causa una maggiore incidenza di aborti spontanei. Sono stati anche rilevate malformazioni congenite e ridotto peso alla nascita nei feti nati da animali trattati con l'alcaloide⁽³⁰⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti in letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi del *Trichocereus macrogonus* né in liquidi biologici di assuntori del cactus, né nella pianta. Sono invece descritte nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi della mescalina, uno dei principi attivi del *Trichocereus macrogonus*, in diversi liquidi biologici quali plasma⁽³¹⁾, urina⁽³²⁾ e tessuti cadaverici⁽³³⁾. È inoltre presente un metodo analitico in cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem per la determinazione di tale principio attivo nel cactus *Peyote*⁽³⁴⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione della mescalina in plasma

(tratto da: HABRDOVA V, PETERS FT, THEOBALD DS, MAURER HH. Screening for and validated quantification of phenethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. *J Mass Spectrom.* 2005; 40: 785-795)⁽³¹⁾.

L'analisi viene eseguita su campioni di plasma di soggetti che dichiaravano l'assunzione di psicostimolanti, tra cui la mescalina, mediante gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa.

Estrazione del campione

1 ml di plasma viene diluito con 2 ml di acqua distillata. Dopo aver aggiunto 0,1 ml di Standard Interno (mescalina-*d*₉ in acetonitrile, 1,0 µg/ml), il campione viene agitato con vortex e centrifugato per 3 minuti a 1.000 g, quindi caricato su colonnine per estrazione in fase solida HXC precedentemente condizionate con 1 ml di alcol metilico ed 1 ml di acqua distillata. Dopo l'estrazione, le colonnine vengono lavate con 1 ml di acqua distillata, 1 ml di acido cloridrico 0,01 M e 2 ml di alcol metilico e quindi portate a secco. L'analita viene recuperato con 1 ml di alcol metilico-ammoniaca (98:2 v/v). Dopo aver portato a secco, si derivatizza con 20 µl di anidride eptafluorobutirrica per irradiazione con microonde per 5 minuti a 450 W. Quindi si aggiungono 0,1 ml di esano, si centrifuga per 15 secondi a 15.000 g, si aggiungono 0,2 ml di tampone fosfato (Na₃PO₄ 0,5 M), si agita con vortex e si centrifuga per altri 2 minuti a 10.000 g. La fase organica viene infine trasferita in una provetta da autocampionatore, ed 1 µl di soluzione viene iniettata nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: 5MS (0,25 mm x 30 m x 0,25 µm)

Temperatura iniettore: 280°C

Gas: elio alla pressione di 11,60 psi

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 80°C per 30 secondi, poi da 80°C a 310°C a 30°C/min, e 310°C per 2 minuti

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia ad impatto elettronico

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Mescalina: 6,40 minuti

Mescalina-d₉ (standard interno): 6,30 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Mescalina: m/z 193, 206, 419

Mescalina-d₉ (standard interno): m/z 181, 194, 407

Standard

La mescalina e la mescalina-d₉ utilizzata come standard interno, sono state acquistate presso la ditta Promochem (Wesel, Germania).

Poiché la mescalina è inclusa nella Tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art. 14 del DPR n. 309/90, per il suo acquisto è necessaria un'autorizzazione del Ministero della Salute.

Curva di calibrazione

Ad aliquote di un plasma di controllo (1 ml) vengono aggiunti 0,1 ml di soluzione contenente gli standard analitici sino ad ottenere concentrazioni pari a 5-500 µg/l.

I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 10 µg/L (controllo inferiore) 250 µg/l (controllo medio) e 450 µg/l (controllo superiore) vengono preparati trasferendo in una provetta contenente plasma di controllo, un volume definito delle corrispondenti soluzioni contenenti gli standard analitici sinchè non viene raggiunto il volume finale desiderato. Ad esempio, per il controllo inferiore (10 µg/l), ad un plasma di controllo vengono aggiunti 0,5 ml di una soluzione contenente mescalina (1,0 mg/l) sino a raggiungere un volume finale di 50,0 ml. Questi campioni vengono inseriti in ciascun lotto analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

Risultati

Una dose di cloruro di mescalina per somministrazione orale pari a 500 mg di principio attivo, ha dato concentrazioni plasmatiche pari a 3,8 µg/ml dopo due ore dall'ingestione e 1,5 µg/ml dopo 7 ore dall'ingestione⁽³⁰⁾.

Bibliografia

1. AGURELL S. Cactaceae alkaloids. I. Lloydia. 1969; 32: 206.
2. HELMLIN H, BRENNEISEN R. Determination of psychotropic phenylalkylamine derivatives in biological matrices by high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection. J Chromatogr. 1992; 593: 87-94.
3. PARDANANI JH, McLAUGHLIN JL, KONDRAT RW, COOKS RG. Cactus alkaloids.XXXVI. Mescaline and related compounds from *Trichocereus peruvianus*. Lloydia. 1977; 40: 585-90.
4. CROSBY DM, McLAUGHLIN JL. Cactus alkaloids.XIX. Crystallization of mescaline HCl and 3-methoxytyramine HCl from *Trichocereus pachanoi*. Lloydia. 1973; 36: 416-418.
5. KOVAR KA. Chemistry and pharmacology of hallucinogens, entactogens and stimulants. Pharmacopsychiatry. 1998; 31: 69-72.
6. <http://www.ildiogene.it/EncyPages/Ency=mescalina.html>
7. TRULSON ME, CRISP T, HENDERSON LJ. Mescaline elicits behavioral effects in cats by an action at both serotonin and dopamine receptors. Eur J Pharmacol. 1983; 96: 151-154.
8. AGHAJANIAN GK, MAREK GJ. Serotonin and hallucinogens. Neuropharmacol. 1999; 21: 16S-23S.
9. SHULGIN AT. Mescaline: the chemistry and pharmacology of its analogs. Lloydia. 1973; 36: 46-58.
10. KAPADIA GJ, FAYEZ BN. Peyote constituents: chemistry, biogenesis, and biological effects. J Pharm Sci. 1970; 59: 1699-1727.
11. LUDWIG AM, LEVINE J. Patterns of hallucinogenic drug abuse. JAMA. 1965; 191: 104-108.
12. JACOBSEN E. The clinical pharmacology of hallucinogens. Clin Pharmacol Ther. 1963; 4: 480-503.
13. HOLLISTER LE, HARTMAN AM. Mescaline, lysergic acid diethylamide and psilocybin: comparison of clinical syndromes, effects on color perception, and biochemical measures. Compr Psychiatry. 1962; 3: 235-241.
14. TEITELBAUM DT, WINGELETH DC. Diagnosis and management of recreational mescaline self-poisoning. J Anal Toxicol. 1977; 1: 36-37.

15. FEHRENBACH RA, SPITZER M. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. *Biol Psychiatry*. 1992; 32: 976-991.
16. HALPERN JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United State. *Pharmacol Ther*. 2004; 102: 131-138.
17. DEMISCH L, KACZMARCZYK P, SEILER N. 3,4,5-Trimethoxybenzoic acid, a new mescaline metabolite in humans. *Drug Metab Dispos*. 1978; 6: 507-509.
18. KOSHIMURA I, IMAI H, HIDANO T, ENDO K, MOCHIZUKI H, KONDO T, MIZUNO Y. Dimethoxyphenylethylamine and tetrahydropapaverine are toxic to the nigrostriatal system. *Brain Res*. 1997; 773: 108-116.
19. HELLENHORN MJ, BARCELOUX DG. *Medical toxicology - Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988.
20. <http://www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp?calledFrom=lite>
21. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>
22. REYNOLDS PC & JINDRICH EJ. A mescaline associated fatality. *J Anal Toxicol*. 1985; 9: 183-184.
23. NOLTE KB, ZUMWALT RE. Fatal peyote ingestion associated with Mallory-Weiss lacerations. *West J Med*. 1999; 170: 328.
24. KLEBER HD. Prolonged adverse reactions from unsupervised use of hallucinogenic drugs. *J Nerv Ment Dis*. 1967; 144: 308-319.
25. SCHWARTZ RH. Mescaline: a survey. *Am Fam Physician*. 1988; 37: 122-124.
26. MARTIN WR, SLOAN JW. Pharmacology and classification of LSD-like hallucinogens. In Martin WR (ed) *Drug Addiction II: Amphetamine, Psychotogen, and Marihuana Dependence*, *Handbuch der Experimentellen Pharmacologie*, 42 Pt 2, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1977: 368.
27. JELLIN JM, GREGORY P, BATZ F. Pharmacist's Letter/Prescribers's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 3rd edition, Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA, 2000: 825.
28. SPECK LB. Toxicity and effects of increasing doses of mescaline. *J Pharmacol Exp Ther*. 1957; 119: 78-84.
29. GILMORE HT. Peyote use during pregnancy. *South Dakota J Med*. 2001; 54: 27-29.
30. GEBER WF. Congenital malformations induced by mescaline, lysergic acid diethylamide, and bromolysergic acid in the hamster. *Science*. 1967; 158: 265-267.
31. HABRDOVA V, PETERS FT, THEOBALD DS, MAURER HH. Screening for and validated quantification of henethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. *J Mass Spectrom*. 2005; 40: 785-795.
32. BJORNSTAD K, HELANDER A, BECK O. Development and Clinical Application of an LC-MS-MS Method for Mescaline in Urine. *J Anal Toxicol* 2008; 32: 227-231.
33. HENRY JL, EPLEY J, ROHRIG TP. The analysis and distribution of mescaline in post-mortem tissues. *J Anal. Toxicol*. 2003; 27: 381.
34. CASADO R, URIARTE I, CAVERO RY, CALVO MI. LC_PAD Determination of Mescaline in Cactus "Peyote" (*Lophophora williamsii*). *Chromatographia* 2008; 67: 665-667.

Turnera aphrodisiaca

(damiana)



Nome: *Turnera aphrodisiaca*

Famiglia: *Turneraceae*

Genere: *Turnera*

Specie: *Turnera diffusa* var. *Aphrodisiaca*

Sinonimi: damiana, herba de la pastora, mexican damiana

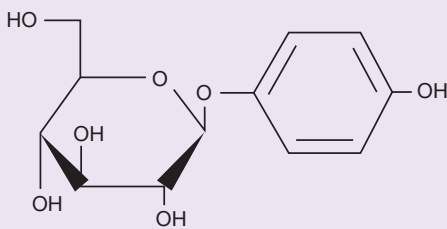
Provenienza: pianta aromatica originaria delle regioni del Nord e Centro America

Principi attivi: arbutina, 1,8-cineolo, α -pinene, β -pinene, p-cimene, gonzalitosina I, damianina, tetrafillina B, β -sitosterolo, apigenina

Il genere *Turnera* comprende circa 85 specie di piante tipiche delle regioni tropicali e subtropicali dell'America, dell'Africa e del Madagascar^(1,2). In passato la pianta era conosciuta semplicemente come “*Damiana*”; successivamente però ne sono state individuate diverse specie e varietà, per cui attualmente si preferisce indicare la *Damiana* come *Turnera diffusa* con varietà *aphrodisiaca*⁽³⁾.

La composizione chimica è complessa e non tutti i componenti sono stati identificati. Lo 0,5-1% di olio essenziale è composto per il 50% di monoterpeni (1,8-cineolo, α -pinene, β -pinene, p-cimene) e per il 50 % di sesquiterpeni (derivati del guaiano ed altri)^(4,5), da flavonoidi (gonzalitosina I, apigenina)^(6,7), da cianoglicosidi (tetrafillina B)⁽⁸⁾, da arbutina⁽⁴⁾, da una sostanza amara denominata damianina⁽⁹⁾ dalla struttura ancora non determinata e da β -sitosterolo⁽⁶⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi^(10,11)



Nome: arbutina.

Formula Molecolare: $C_{12}H_{16}O_7$ (peso molecolare = 272,3).

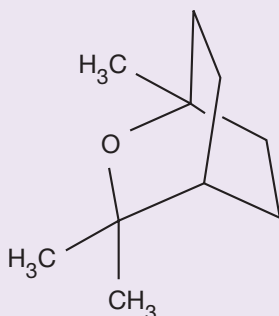
Nome sistematico: 4-idrossifenil- β -D-glucopiranoside.

Numero di registro CAS: 497-76-7.

Punto di fusione: 199, 5°C.

UVmax: 220, 283 nm.

Solubilità: solubile in acqua e alcol.



Nome: 1,8-cineolo o eucaliptolo.

Formula Molecolare: $C_{10}H_{18}O$ (peso molecolare = 154,2).

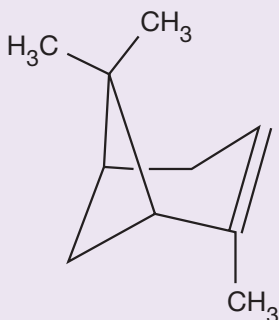
Nome sistematico: 1,3,3-trimetil-2-ossabicyclo(2.2.2)octano.

Numero di registro CAS: 470-82-6.

Punto di fusione: 1,5°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: praticamente insolubile in acqua. Miscibile con alcol, cloroformio, etere, acido acetico glaciale, oli.



Nome: α -pinene.

Formula Molecolare: $C_{10}H_{16}$ (peso molecolare = 136,2).

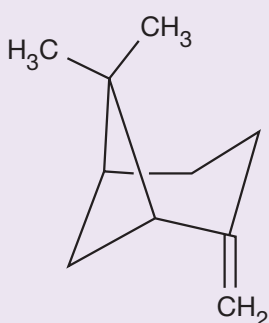
Nome sistematico: 2,6,6-trimetilbicyclo(3.1.1) 2-epta-2-ene.

Numero di registro CAS: 80-56-8.

Punto di fusione: $-64^{\circ}C$ (puro), $132^{\circ}C$ (forma cloridrata).

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: praticamente insolubile in acqua. Solubile in alcol, cloroformio, etere, acido acetico glaciale.



Nome: β -pinene.

Formula Molecolare: $C_{10}H_{16}$ (peso molecolare = 136,2).

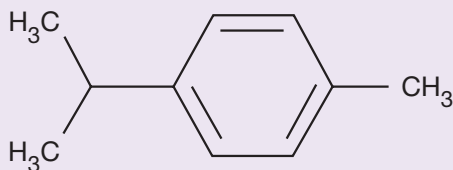
Nome sistematico: 6,6-dimetil-2-metilenebicyclo (3.1.1)eptano.

Numero di registro CAS: 127-91-3.

Punto di fusione: $-61,5^{\circ}C$.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: praticamente insolubile in acqua. Solubile in alcol, cloroformio, etere, acido acetico glaciale.



Nome: p-cimene.

Formula Molecolare: $C_{10}H_{14}$ (peso molecolare = 134,2).

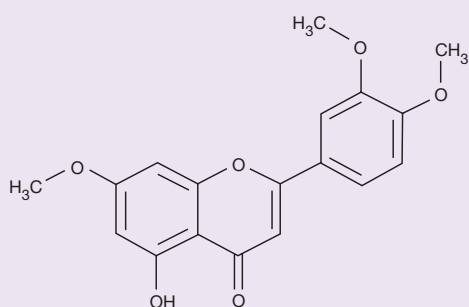
Nome sistematico: 1-metil-4-(1-metiletil)-benzene.

Numero di registro CAS: 99-87-6.

Punto di fusione: $-67,9^{\circ}C$.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: praticamente insolubile in acqua. Miscibile con alcol, cloroformio.



Nome: gonzalitosina I.

Formula Molecolare: $C_{18}H_{16}O_6$ (peso molecolare = 328,3).

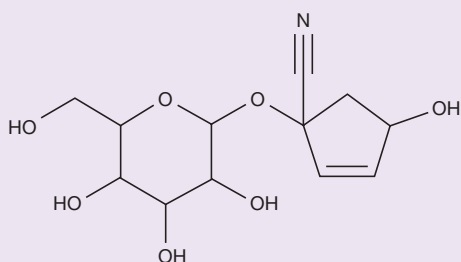
Nome sistematico: 5-idrossi-7,3',4'-trimetossiflavone.

Numero di registro CAS: non è presente in letteratura il numero di registro CAS.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: 213, 246, 270, 288, 333 nm (in alcol etilico).

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: tetrafillina B.

Formula Molecolare: $C_{12}H_{17}NO_7$ (peso molecolare = 287,3).

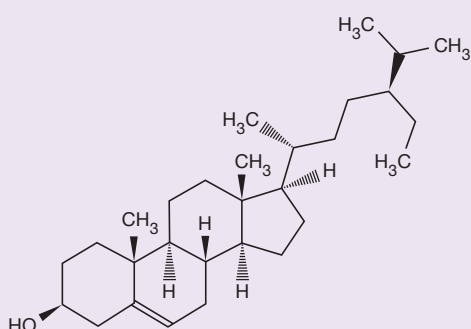
Nome sistematico: 1-(β -D-glucopiranosilossi)-4-idrossi-(1S-trans)-2-ciclopentene-1-carbonitrile.

Numero di registro CAS: 34323-07-4.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: β -sitosterolo.

Formula Molecolare: $C_{29}H_{50}O$ (peso molecolare = 414,7).

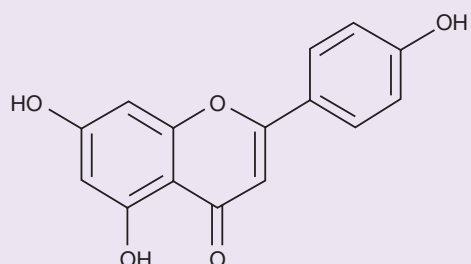
Nome sistematico: 3- β -stigmast-5-en-3-olo.

Numero di registro CAS: 83-46-5.

Punto di fusione: 140°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: apigenina.

Formula Molecolare: $C_{15}H_{10}O_5$ (peso molecolare = 270,2).

Nome sistematico: 5,7-diidrossi-2-(4-idrossifenil)-4H-1-benzopiran-4-one.

Numero di registro CAS: 520-36-5.

Punto di fusione: 345-350°C.

UVmax: 269, 340 nm.

Solubilità: insolubile in acqua, moderatamente solubile in alcol caldo. Solubile in soluzioni diluite di idrossido di potassio.

Non sono presenti in letteratura dati relativi alla damianina.

Uso storico

La *Turnera aphrodisiaca* era utilizzata già dall'antica civiltà Maya per il trattamento delle "vertigini e perdita d'equilibrio" e come afrodisiaco ⁽¹²⁾. La tradizione segnala la *Turnera aphrodisiaca* come il componente principale di una bevanda ricostituente, commercializzata come "tè messicano", consumata abitualmente, per il suo presunto potere afrodisiaco, dagli Indios Messicani ⁽¹³⁾. I prodotti a base di *Damiana*, pubblicizzati come "potenti energizzanti" e "potenti afrodisiaci", sono stati introdotti nel mercato americano per la prima volta nel 1874 ⁽¹⁴⁾. Dal 1888, la *Turnera aphrodisiaca* è presente nel Prontuario Nazionale negli Stati Uniti ⁽¹⁵⁾ ed è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) come additivo alimentare ⁽¹⁾. L'attività dell'estratto è descritta nel British Pharmaceutical Codex del 1934 e nella British herbal pharmacopoeia (BHP) ⁽¹⁶⁾.

La *Turnera aphrodisiaca* ha raggiunto una certa notorietà nel trattamento di impotenza sessuale quando usata in combinazione con stricnina, fosforo o qualche altro presunto stimolante sessuale⁽¹⁷⁾. L'infusione di foglia di *Turnera aphrodisiaca* era usata nelle malattie legate al sistema gastrointestinale, respiratorio⁽¹⁸⁾, riproduttivo⁽¹⁹⁾ e per il trattamento della gonorrea⁽²⁰⁾.

Uso attuale

Attualmente, i prodotti a base di *Turnera aphrodisiaca* sono disponibili nel mercato, molto spesso in combinazione con altre piante quali il Ginkgo, il Ginseng e il Saw palmetto (*Serenoa repens*)⁽¹⁵⁾.

La tintura madre di *Turnera aphrodisiaca* (estratto etanolic) è utilizzata come medicinale omeopatico per il trattamento del calo della libido e come antistress⁽²¹⁾.

La pianta rientra negli ingredienti delle formulazioni orali utilizzate come integratori alimentari utili per migliorare l'allattamento. Inoltre, è inclusa in diverse formulazioni a base di erbe usate nel trattamento dei sintomi della menopausa, delle disfunzioni sessuali, dell'impotenza e per migliorare la risposta sessuale e gli effetti psicologici⁽¹⁾.

Legislazione

In Italia nessuno dei principi attivi della *Turnera aphrodisiaca* nè l'intera pianta o parti di essa sono inseriti nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Il Ministero della Salute ha inserito il fiore, le foglie e le sommità della *Turnera diffusa* nella lista degli estratti vegetali ammessi negli integratori alimentari. Per i prodotti contenenti le foglie sono riportati le seguenti proprietà ed usi: tonico, nella stanchezza fisica e mentale, per la regolarità del transito intestinale, per la funzione digestiva, per il drenaggio dei liquidi corporei e funzionalità delle vie urinarie⁽²²⁾.

Tutte le parti della pianta di *Turnera aphrodisiaca* e dei suoi estratti possono essere coltivate, acquistate, possedute e distribuite senza una licenza negli Stati Uniti.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La maggior parte delle proprietà della *Turnera aphrodisiaca* possono essere attribuite all'intero fitocomplesso. L'estratto acquoso dell'intera pianta della *Turnera aphrodisiaca* esercita un'importante attività ipoglicemizzante nei topi maschi allossana-diabetici⁽²⁴⁾. L'azione ipoglicemizzante è stata altresì dimostrata per il decotto di foglie di *Turnera aphrodisiaca* nel coniglio dopo somministrazione per via orale. L'estratto acquoso della pianta, inoltre, stimola l'attività sessuale in ratti maschi sessualmente pigri alla dose di 1 ml/kg, mentre risulta inattivo nei ratti sessualmente attivi⁽²⁶⁾. L'estratto agisce principalmente determinando l'aumentando del tono noradrenergico e dopaminergico centrale e, indirettamente, aumentando la trasmissione ossitocinergica.

Secondo quanto riportato in letteratura, tra i vari estratti (etere di petrolio, cloroformio, alcol metilico ed acqua) di parti aeree di *Turnera aphrodisiaca*, solo l'estratto in alcol metilico (25 mg/kg, dopo somministrazione orale dell'estratto evaporato e risospeso in soluzione salina) mostra una significativa attività ansiolitica in modello animale⁽²⁷⁾. In un ulteriore studio viene confermata l'attività ansiolitica della apigenina alla dose di 2 mg/kg⁽²⁸⁾. Gli autori riportano inoltre che, a una dose più elevata (circa 12 volte la dose ansiolitica), l'apigenina presenta un'azione blandamente sedativa risultando invece priva di attività anticonvulsivante, antidepressiva e antistress alle dosi di 2, 5 e 10 mg/kg. A queste dosi è stata dimostrata un'azione analgesica dose-dipendente paragonabile a quella del solfato di morfina (5 mg/kg). L'attività massima è stata osservata 30 minuti dopo la somministrazione di 10 mg/kg di apigenina.

Nonostante tradizionalmente la *Turnera aphrodisiaca* sia stata utilizzata come afrodisiaco, mancano studi farmacologici e clinici che confermino questa presunta azione. In uno studio condotto con diversi estratti (etere di petrolio, cloroformio, alcol metilico ed acqua), al fine di valutare l'attività afrodisiaca nei topi, l'estratto cloroformico ha mostrato una notevole attività, dopo somministrazione orale, ad una dose di 200 mg/kg, mentre l'estratto metanolico ha mostrato un'attività afrodisiaca a un dosaggio inferiore (50 mg/kg)⁽²⁹⁾. Per quanto riguarda l'olio volatile di *Turnera aphrodisiaca* non è stata invece dimostrata alcuna attività afrodisiaca.

In uno studio pubblicato nel 2001, 34 donne sono state trattate con un integratore contenente estratti di ginseng, di ginkgo e di *Turnera aphrodisiaca*, insieme ad *l*-arginina, vitamine e sali minerali. Dopo 4 settimane, il 73,5% delle donne trattate ha presentato un miglioramento della vita sessuale complessiva, rispetto al 37,2% del gruppo placebo non trattato. Questo risultato su un prodotto contenente più principi attivi, seppure interessante, non consente però di dimostrare le proprietà afrodisiache della sola *Turnera aphrodisiaca* ⁽³⁰⁾.

Tossicità

La *Turnera aphrodisiaca* è relativamente sicura sebbene non possa essere esclusa un'eventuale tossicità data dalla presenza di composti cianogeni ⁽¹⁾. In letteratura è riportato il caso di un uomo che dopo avere assunto circa 230 grammi di un estratto di *Turnera aphrodisiaca* ha presentato convulsioni tetano-simili e parossismi simili ai sintomi da avvelenamento da stricnina ⁽³¹⁾.

Dati relativi alla tossicità acuta dell'1,8-cineolo ⁽¹⁰⁾

Nel cane - DLo dopo somministrazione sottocutanea: 1500 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 1070 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intramuscolare: 1000 mg/kg

Nel criceto - DLo dopo somministrazione intramuscolare: 2250 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione orale: 2480 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta dell' α -pinene ⁽¹⁰⁾

Nel criceto - DLo dopo somministrazione inalatoria: 0,572 mg/m³

Nel ratto - DLo dopo somministrazione inalatoria: 0,625 mg/m³

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione orale: 3700 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: >500 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta del β -pinene ⁽¹⁰⁾

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione orale: 4700 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta del p-cimene ⁽¹⁰⁾

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione orale: 4750 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta del β -sitosterolo ⁽¹⁰⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: >25000 mg/kg

Non sono presenti in letteratura dati di tossicità acuta relativi all'arbutina, alla gonzalitosina I, alla tetrafillina B, alla damianina e all'apigenina.

Effetti avversi

Gli studi farmacologici non riportano tossicità o effetti collaterali significativi e non sono note controindicazioni particolari. Occorre segnalare che dosi eccessive di *Turnera aphrodisiaca* (superiori ai 200 grammi) possono provocare insonnia, cefalea ed avere un blando effetto lassativo ^(32,33).

Interazioni farmacologiche

A causa dell'effetto ipoglicemizzante della pianta, essa va usata con cautela nel caso di assunzione di farmaci ipoglicemizzanti ⁽³²⁾. La *Turnera aphrodisiaca* in combinazione con la *Yerba Mate* e il Guaranà favorisce la perdita di peso ⁽³⁴⁾.

Effetti in gravidanza

Gli estratti alcolici della radice di *Turnera aphrodisiaca* hanno mostrato attività ossitocinica, quindi è sconsigliato l'uso in gravidanza ⁽³⁵⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti in letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi della *Turnera aphrodisiaca* nei liquidi biologici. Sono invece presenti metodologie per l'analisi di alcuni principi attivi sia sulle parti aeree^(36,37) che su sulle foglie, sullo stelo, sui fiori e sui frutti della pianta ed anche in prodotti commerciali contenenti la pianta⁽³⁷⁾. Quest'ultima metodologia utilizza, per determinare l'apigenina (uno dei principi attivi della *Turnera aphrodisiaca*), una cromatografia su strato sottile ad alta prestazione.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Determinazione dell'1,8-cineolo nell'olio essenziale della *Turnera diffusa*

(tratta da: GODOI AF, VILEGAS W, GODOI RH, VAN VAECK L, VAN GRIEKEN R. Application of low-pressure gas chromatography-ion-trap mass spectrometry to the analysis of the essential oil of *Turnera diffusa* (Ward.) Urb. J. Chromatogr A. 2004; 1027: 127-130)⁽³⁶⁾.

L'analisi viene eseguita sulle parti aeree delle *Turnera diffusa* mediante un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa.

Estrazione del campione

500 g di materiale essiccato (parti aeree della *Turnera diffusa*) subiscono un processo di idrodistillazione per 4 ore. Successivamente, circa 1 ml di olio viene estratto dalla fase acquosa con etere di etilico. La fase organica viene fatta evaporare tutta la notte e il residuo viene disciolto in esano.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: CP Wax 52 (0,53 mm x 10 m x 1 µm)

Temperatura iniettore: 270°C

Gas: elio al flusso di 1,5 ml/minuto

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 80°C-230°C a 60°C/minuto. La temperatura finale è mantenuta per 0,87 minuti

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia a trappola ionica

Tempo di ritenzione della sostanza ricercata

1,8-cineolo: 0,63 minuti

Frammenti caratteristici della sostanza ricercata

1,8-cineolo: m/z 154, 139, 108, 93, 81, 43

Standard

Non viene specificata la provenienza degli standard.

Curva di calibrazione

Non viene descritta la creazione della curva di calibrazione.

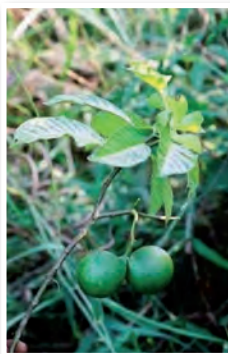
Risultati

Essendo una metodica qualitativa, non sono riportate le concentrazioni dell'analita ricercato.

Bibliografia

1. KUMAR S, TANEJA R, SHARMA A. The genus *Turnera*: A review update. *Pharm Biol.* 2005; 43: 383-391.
2. GODOI AF, VILEGAS W, GODOI RH, VAN VAECK L, VAN GRIEKEN R. Application of low-pressure gas chromatography-ion-trap mass spectrometry to the analysis of the essential oil of *Turnera diffusa* (Ward.) Urb. *J Chromatogr A.* 2004; 1027: 127-130.
3. JACKSON BD. Index kewensis, an enumeration of the genera and species of flowering plants. Oxford, Clarendon Press, 1946; 2: 1137-1138.
4. AUTERHOFF H, HÄUFEL HP. Contents of *Damiana* drugs. *Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges.* 1968; 301: 537-544.
5. AUTERHOFF H, MOMBERGER H. Constituents of the volatile oil from *damiana* leaves. *Arch Pharm.* 1972; 305: 455-462.
6. DOMÍNGUEZ XA, HINOJOSA M. Mexican medicinal plants. XXVIII. Isolation of 5-hydroxy-7,3',4'-trimethoxyflavone from *Turnera diffusa*. *Planta Med.* 1976; 30: 68-71.
7. KUMAR S, SHARMA A. Apigenin: the anxiolytic constituent of *Turnera aphrodisiaca* Ward. *Pharm Biol.* 2006; 44: 84-90.
8. SPENSER KC, SEIGLER DS. Tetracycline B from *Turnera diffusa*. *Planta med.* 1981; 43: 175-178.
9. STEINMTZ EF. *Damiana* folia. *Acta Phytotherapeutic.* 1960; 7: 1-2.
10. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
11. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 16th Ed. Merck & Co., Inc. 2006.
12. MARTINEZ M. *Las Plantas Medicinales de Mexico*; Ediciones Botas: Mexico, 1944; pp 116-119.
13. LOWRY TP. *Damiana*. *J Psychoact Drugs* 1984, 16, 267-268.
14. TYLER VE. *Damiana* - history of a herbal hoax. *Pharm Hist.* 1983, 25, 55-60.
15. ZHAO J, PAWAR RS, ALI Z, KHAN IA. Phytochemical Investigation of *Turnera diffusa*. *J. Nat. Prod.* 2007; 70: 289-292.
16. BRITHIS HERBAL PHARMACOPOEIA. West Yorks, Brithis Herbal Medicine Association 1983, p. 29
17. OSOL A, FARRAR GF, LEUALLEN EE, YOUNGKEN HW, DETWEILER DK. *Dispensatory of United States of America* (24th edition). Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1947: pp. 1422-1423.
18. CACERES A. *Turnera aphrodisiaca*. In: Giron L, Caceres A, eds., *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Editorial Universitaria San Carlos de Guatemala, 1996: pp. 160-162.
19. SAGGESE D. *Medicinal Herbs of Argentina* (10th edition). Rosario, Argentina, Antoghazzi & Co., 1959: pp. 1-189.
20. KOCH L. Drug collection from Bolivia systematically, anatomically and chemically examined. *Arch Pharmacol.* 1936; 274: 343-369.
21. BOERICKE W. *Pocket Manual of Homoeopathic Materia Medica*. New Delhi, India, B. Jain Publisher Private Limited, 1988; p. 659.
22. L'elenco delle piante e degli estratti vegetali ammessi negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
23. LEUNG AY, FOSTER S. *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics*, 2nd ed., (New York: John Wiley & Sons, Inc. 1996) 204.
24. PEREZ RM, OCEGUEDA A, MUNOZ JL, AVITA JG, MORROW WW. A study of the hypoglycaemic effect of some Mexican plants. *J Ethnopharmacol.* 1984; 12: 253-262.
25. AGUILARA FJA, RAMOS RR, GUTIRREZ SP, CONTRETRAS AA, WEBER CCC, SAENZ JLF. Study of the anti-hyperglycaemic effect of plants used as antidiabetics. *J Ethnopharmacol.* 1998; 61: 101-110.
26. ARLETTI R, BENELLI A, CAVAZZUTI E, SCARPETTA G, BERTOLINI A. Stimulating property of *Turnera diffusa* and *Pfaffia paniculata* extracts on the sexual behavior of male rats. *Psychopharmacol.* 1999; 143: 15-19.
27. KUMAR S, SHARMA A. Anti-anxiety activity studies of various extracts of *Turnera aphrodisiaca* Ward. *J Herb Pharmacother.* 2005; 5: 13-21.
28. KUMAR S, MADAAN R, SHARMA A. Pharmacological evaluation of bioactive principle of *Turnera aphrodisiaca*. *Indian J Pharm Sci.* 2008; 70: 740-744.
29. KUMAR S, MADAAN R, SHARMA A. Evaluation of Aphrodisiac Activity of *Turnera aphrodisiaca*. *IJPR.* 2009; 1: 1-4.
30. ITO TY, TRANT AS, POLAN ML. A double-blind placebo-controlled study of ArginMax, a nutritional supplement for enhancement of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 541-549.
31. MARTINEZ M. *Las plantas medicinales de Mexico*. Edizione Botas, 1969: pp. 119-122.
32. HUI H, TANG G, GO VL. Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. *Chin Med.* 2009; 4: 11.
33. SPIGNOLI G, MERCATI V, BONCOMPAGNI E. *Guida bibliografica ai più noti fitoterapici*. ABOCA edizioni, 1999, pp. 87-88.
34. ANDERSEN T, FOGH J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *J Hum Nutr and Diet.* 2001; 14: 243-250.
35. VIEIRA JEV, MATOS FJA, BARROS GSG, SOUZA MP, MEDEIROS M. pharmacological study of plants from north-eastern Brazil. *Rev brasil Farm.* 1968; 49: 67-75.
36. GODOI AF, VILEGAS W, GODOI RH, VAN VAECK L, VAN GRIEKEN R. Application of low-pressure gas chromatography-ion-trap mass spectrometry to the analysis of the essential oil of *Turnera diffusa* (Ward.) Urb. *J Chromatogr A.* 2004; 1027: 127-130.
37. KUMAR S, MADAAN R, SHARMA A. Estimation of apigenin, an anxiolytic constituent, in *Turnera aphrodisiaca*. *Indian J Pharm Sci* 2008; 70: 847-851.

Voacanga africana



Nome: *Voacanga africana*

Famiglia: Apocynaceae

Genere: *Voacanga* (*Corynanthe*)

Specie: *Voacanga africana* Staff.

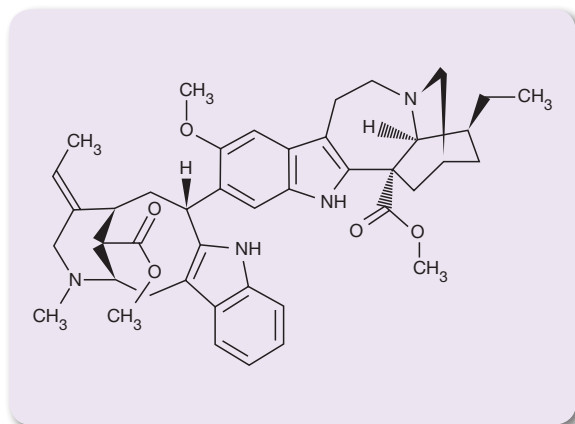
Sinonimi: non conosciuto

Provenienza: Africa Occidentale, Congo, Tanzania

Principi attivi: voacamina (7,2%), voacangina (5,6%), voacristina (4,0%), voacorina (3,7%), vobtusina (0,4%), tabersonina (3,5%), ibogaina (0,4%), vobasina (1,6%)

Al genere *Voacanga* appartengono diverse specie di pianta, originarie sia dell'Africa che dell'Asia, con contenuto qualitativo in alcaloidi piuttosto eterogeneo. La miscela di alcaloidi contenuta nella pianta varia nelle diverse porzioni della pianta stessa (radici, tronco, foglie, semi). Gli alcaloidi contenuti in questa specie sono presenti per il 5-10% nella corteccia della radice, per il 4-5% nella corteccia del tronco, per lo 0,3-0,45% nelle foglie e per l'1,5% nei semi⁽¹⁾. Tra gli alcaloidi contenuti in piccole quantità in *Voacanga africana*, vale la pena di ricordare l'ibogaina, molecola proposta a livello clinico per il trattamento delle tossicodipendenze⁽²⁾. Gli alcaloidi voacamina, voacangina ed ibogaina sono anche contenuti nella *Peschiera fuschiaefolia*, anch'essa pianta della famiglia delle *Apocynaceae*.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: voacamina.

Formula Molecolare: $C_{45}H_{52}N_4O_5$ (peso molecolare = 704,8).

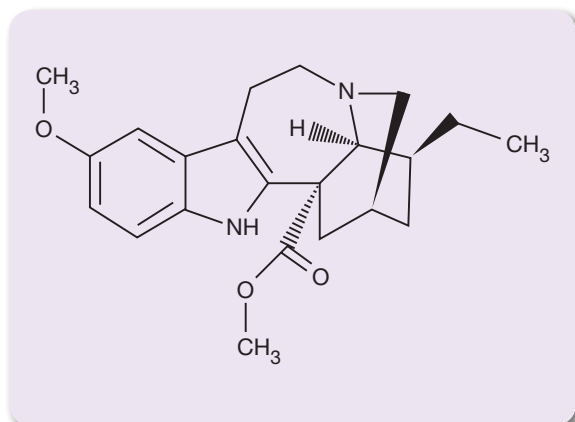
Nome sistematico: 12-metossi-13-((3- α)-17-metossi-17-ossovobasan-3-il)-ibogamina-18-carbossilmetilestere.

Numero di registro CAS: 3371-85-5.

Punto di fusione: 234°C.

UVmax: 225, 295 nm.

Solubilità: solubile in cloroformio e acetone, leggermente solubile in alcol metilico ed alcol etilico.



Nome: voacangina.

Formula Molecolare: $C_{22}H_{28}N_2O_3$ (peso molecolare = 368,4).

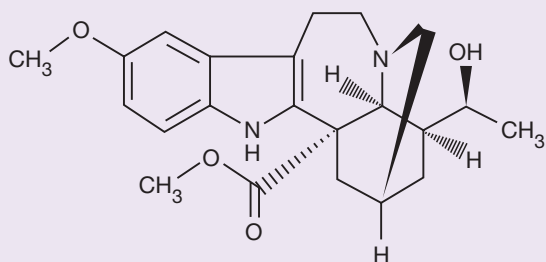
Nome sistematico: 12-metossibogamina-18-carbossilmetilestere.

Numero di registro CAS: 510-22-5.

Punto di fusione: sublima senza fondere a 136-137°C.

UVmax: 225, 287, 300 nm.

Solubilità: solubile in acetone e cloroformio; scarsamente solubile in alcol metilico ed alcol etilico.



Nome: voacristina.

Formula Molecolare: $C_{22}H_{28}N_2O_4$ (peso molecolare = 384,4).

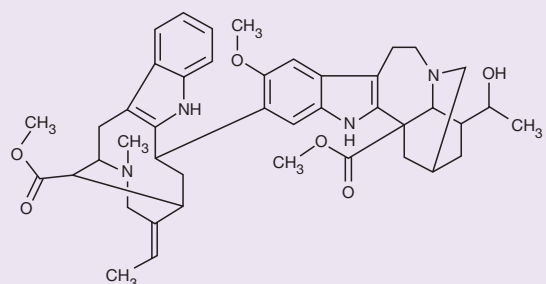
Nome sistematico: 20-idrossi-12-metossibogamina-18-carbossilmetilestere.

Numero di registro CAS: 545-84-6.

Punto di fusione: 106°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: voacorina.

Formula Molecolare: $C_{43}H_{52}N_4O_6$ (peso molecolare = 720,8).

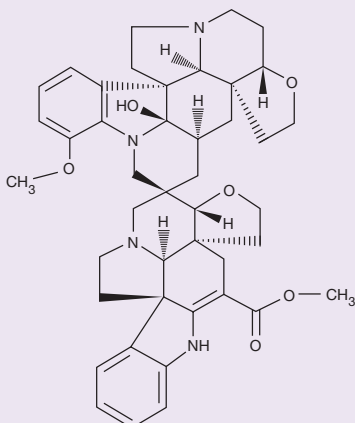
Nome sistematico: (20S) 20-idrossi-12-metossi-13-((3- α)-17-metossi-17-ossobobasan-3-il)-ibogamine-18-carbossilmetilestere.

Numero di registro CAS: 5130-80-3.

Punto di fusione: 238°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: alcol metilico.



Nome: vobtusina.

Formula Molecolare: $C_{43}H_{50}N_4O_6$ (peso molecolare = 718,3).

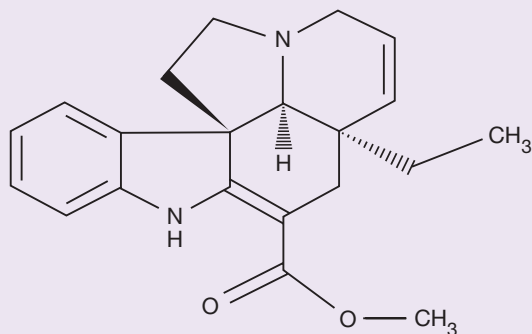
Nome sistematico: 2',2'a,4,4',5,5',6,6'a,8,13,14,14'c,15',16'-tetradecaidro-6'aidrossi-11-metossi-spiro[1H,15aH-furo [2',3':7,8]indolizino[8,1-cd]carbazol-2(2aH),8'(9'H)-[1H,6H,7H,17aH]furo[2',3':7,8]indolizino[8,1-cd]pirido[1,2,3-lm]carbazol]-7-carbossilmetilestere.

Numero di registro CAS: 19772-79-3.

Punto di fusione: 300°C.

UVmax: (etanolo): 225, 265, 328 nm.

Solubilità: solubile in cloroformio, insolubile in acetone, alcol metilico e la maggior parte dei solventi organici.



Nome: tabersonina.

Formula Molecolare: $C_{21}H_{24}N_2O_2$ (peso molecolare = 336,4).

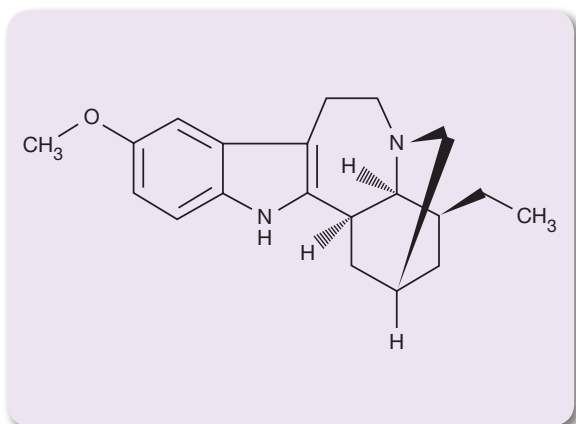
Nome sistematico: (5 α , 12 β , 19 α)-aspidospermidina-3-carbossilmetilestere.

Numero di registro CAS: 4429-63-4.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: ibogaina.

Formula Molecolare: $C_{20}H_{26}N_2O$ (peso molecolare = 310,4).

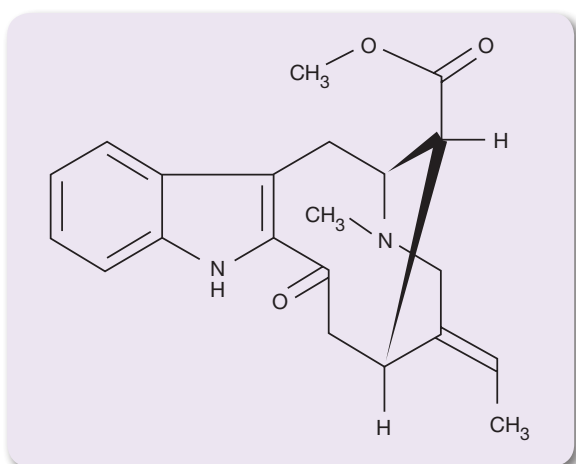
Nome sistematico: 12-metossibogamina.

Numero di registro CAS: 83-74-9.

Punto di fusione: 148°C.

UVmax: (alcol metilico): 226, 298 nm.

Solubilità: alcol etilico, etere, cloroformio, acetone e benzene. Insolubile in acqua.



Nome: vobasina.

Formula Molecolare: $C_{21}H_{24}N_2O_3$ (peso molecolare = 352,0).

Nome sistematico: vobasan-17-oico acido-3-ossometilestere.

Numero di registro CAS: 2134-83-0.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Uso storico

In Africa la *Voacanga africana* è conosciuta e utilizzata dall'antichità in ambito della medicina tradizionale per la cura di malattie infettive, per il trattamento di disordini mentali o come analgesico. In Costa d'Avorio si utilizza la pianta per curare la lebbra, la diarrea, l'edema generalizzato, le convulsioni nei bambini⁽³⁾. Gli sciamani dell'Africa Occidentale usano ingerire la corteccia come stimolante cerebrale ed i semi per fini divinatori.

Uso attuale

Al di là dell'uso che se ne fa in Africa in ambito medico, la *Voacanga africana* viene oggi venduta negli "Smart Shop" (o sui siti Internet che si occupano della commercializzazione delle Smart Drugs) per scopi ricreazionali, a causa delle sue proprietà psicoattive. Coloro che consumano i semi ricercano soprattutto le proprietà allucinogene della pianta.

Legislazione

In Italia nè la voacamina, nè la voacangina, nè la voacristina, nè la voacorina, nè la vobtusina, nè la tabersonina, nè l'ibogaina, nè la vobasina, nè l'intera pianta o parte di essa sono inserite nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Non esiste neanche una chiara legislazione per quanto riguarda l'utilizzo della *Voacanga africana*. Sono state avanzate in questi ultimi anni diverse proposte di legge in materia di erboristeria e piante officinali in cui la pianta intera di *Voacanga africana* viene inserita nella Tabella A delle droghe non vendibili in erboristeria (XIII legislatura proposta di legge n 249 del 1996). Durante la XIV legislatura del 2002 è stata avanzata la proposta di legge n. 2411 per la regolamentazione del settore erboristico. In tale proposta, i semi di *Voacanga africana* risultano inseriti nell'allegato I in cui si riporta l'elenco delle piante officinali il cui impiego è riservato alle officine farmaceutiche e al farmacista per la preparazione dei prodotti galenici a causa della loro elevata tossicità anche a livelli minimi.

In Svizzera l'ibogaina è classificata tra le sostanze stupefacenti vietate.

L'ibogaina e la pianta di *Tabernanthe iboga*, sono sottoposte a controllo negli Stati Uniti (Schedule I drug in the Controlled Substances Act) come allucinogeni. È illegale venderle, comprarle o possederle senza licenza DEA (Drug Enforcement Administration). Diversamente, nessuno degli altri alcaloidi della *Voacanga africana* è sottoposto a controllo negli Stati Uniti per cui tale pianta può essere coltivata e posseduta. In Inghilterra l'ibogaina non risulta presente nella lista delle sostanze sottoposte a controllo pertanto ne risulta legale l'acquisto ed il possesso.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La maggior parte degli studi sugli effetti farmacologici della *Voacanga africana* sono stati eseguiti su modelli animali. È stato dimostrato che gli estratti della pianta esercitano, nel ratto, un'attività anti-ulcera con un meccanismo d'azione presumibilmente riconducibile ad un effetto citoprotettivo a livello della mucosa gastrica⁽³⁾. Responsabile di tale effetto farmacologico sembra essere un alcaloide, il TN (7,8-diidro-8-idrossipalmitina), che produce un effetto antisecretorio simile agli anti-H₂ e stimola al contempo la produzione di muco a livello gastrico⁽⁴⁾. Il composto, associato alla ranitidina, ne potenzia gli effetti antisecretori⁽⁵⁾.

Nel topo, la voacangina, a dosi comprese tra 1 mg/kg e 10 mg/kg, esercita un effetto leggermente ipotensivo dovuto a vasodilatazione periferica. A dosaggi molto bassi questo alcaloide agisce da stimolante intestinale, anestetico locale e depressore del sistema nervoso centrale⁽⁶⁾.

La voacamina possiede proprietà cardiotoniche in quanto esercita sul cuore un effetto inotropo positivo. Il meccanismo d'azione, però, è differente da quello dei glucosidi digitalici e, rispetto alla digossina, l'alcaloide è da 100 a 250 volte meno tossico. La voacamina esercita anche un effetto depressivo a livello del sistema nervoso centrale e a dosi elevate, può causare morte per depressione dei centri respiratori bulbari⁽⁷⁾.

Anche la voacorina agisce da cardiotonico ma, in questo caso, l'effetto biologico è più simile a quello dei digitalici. Infatti, a differenza della voacamina che riduce il flusso sanguigno coronarico, la voacorina lo aumenta in modo graduale e duraturo. Alla dose di 3 mg/kg, l'alcaloide esercita sul cuore del coniglio un effetto inotropo positivo e cronotropo negativo.

Anche per la voacorina, infine, risulta documentato un effetto depressivo sul sistema nervoso centrale⁽⁸⁾.

Sono state dimostrate proprietà citostatiche o citotossiche dose dipendenti della voacristina *in vitro*, su colture di *Saccharomyces cerevisiae* ed un'attività citotossica della voacristina, *in vitro*, su una linea cellulare di carcinoma ovarico A2780⁽⁹⁾.

Un alcaloide particolarmente interessante dal punto di vista farmacologico è l'ibogaina. Tale sostanza si è rivelata efficace per il trattamento della sindrome da astinenza e del craving associati all'uso di sostanze stupefacenti⁽¹⁰⁾.

L'ibogaina inibisce la colinesterasi determinando un accumulo di acetilcolina a livello sinaptico con conseguente rallentamento della frequenza cardiaca ed ipotensione. L'eccessiva attività colinergica può inoltre causare convulsioni, paralisi ed arresto respiratorio. Gli effetti farmacologici, specie quelli centrali (eccitabilità, euforia e allucinazioni uditive e visive), sono in genere dose-dipendenti. Le allucinazioni, accompagnate solitamente da ansia, si manifestano invece solo ad alte dosi⁽¹⁰⁾.

Nel ratto sembra che l'ibogaina moduli l'eccitabilità neuronale e la trasmissione sinaptica a livello del nucleo parabrachiale alterando in maniera reversibile la neurotrasmissione che coinvolge i sistemi eccitatori dopaminergico e glutammatergico. Tale effetto è stato osservato anche con gli estratti di *Voacanga africana* con un'efficacia pari ad 1/100 rispetto all'ibogaina⁽¹¹⁾.

La tabersonina infine sembra esercitare un lieve effetto ipotensivo, dovuto probabilmente a vasodilatazione periferica, oltre ad un'azione spasmolitica a livello intestinale⁽¹²⁾.

È stato attribuito alla *Voacanga africana* anche un possibile effetto anticonvulsivante correlato con l'azione antagonista sui recettori NMDA ed un aumento della durata del sonno indotto dal diazepam⁽¹⁴⁾.

Tossicità

Dati di tossicità relativi ai singoli principi attivi provengono da studi sul topo. La voacamina a dosi tossiche induce convulsioni di breve durata cui seguono dispnea ed asfissia.

Dati relativi alla tossicità acuta della voacamina⁽⁷⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 21,5 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della voacangina⁽⁶⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 41 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della voacorina⁽¹²⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 30 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della tabersonina

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 100-150 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della ibogaina

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 145 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione orale: 327 mg/kg

Nell'hamster - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 82 mg/kg

Effetti avversi

Non sono presenti in letteratura studi clinici sull'uomo che prendano in considerazione gli effetti relativi alla somministrazione della *Voacanga africana* o dei suoi singoli principi attivi. Molti degli effetti noti sono frutto di esperienze soggettive scaturite dall'uso ricreazionale della pianta. Viene riportato che dopo circa 20-30 minuti dall'ingestione di almeno 50 semi, si avverte un cambiamento dello stato emotivo, caratterizzato da una sensazione di estrema rilassatezza. Dopo circa un'ora seguono distorsioni spaziali e quindi sogni vividi la cui durata è di circa otto ore. Viene segnalata, inoltre, una persistenza degli effetti sino al giorno successivo all'ingestione dei semi, con pronunciata sonnolenza e spossatezza⁽¹⁴⁾.

Effetti in gravidanza

Non esistono dati sull'uso in gravidanza o durante l'allattamento.

Interazioni farmacologiche

La voacangina, per i suoi effetti depressori a livello del sistema nervoso centrale, può potenziare gli effetti farmacologici dei barbiturici⁽⁶⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti in letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi della *Voacanga africana* nei liquidi biologici di assuntori né nelle diverse porzioni della pianta. Sono invece presenti in letteratura scientifica metodologie per l'analisi di ibogaina in diversi fluidi e tessuti biologici^(15,16) e per l'analisi della voacamina, della voacangina e della ibogaina nella corteccia di altre piante contenenti questi alcaloidi come la *Peschiera fuschiaefolia* e la *Tabernanthe iboga*⁽¹⁷⁾. La metodica riguardante l'analisi dei principi attivi nella corteccia di *Peschiera fuschiaefolia* utilizza un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrometro di massa⁽¹⁷⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione di ibogaina nei fluidi e nei tessuti biologici umani

(tratto da: HEARN W, PABLO J, HIME G, MASH D. Identification and quantitation of Ibogaine and o-demethylated metabolite in brain and biological fluids using gas chromatography-mass spectrometry J Anal Toxicol 1995; 19: 427-431)⁽¹⁶⁾.

L'analisi per la determinazione dell'ibogaina viene effettuata su tessuto cerebrale e liquidi biologici (sangue, plasma e urine) mediante un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa.

Estrazione del campione

Ad 1 ml di sangue, plasma ed urina si aggiungono 100 µl di ibogaina-d₃ (standard interno), 2 ml di cloruro di sodio all'1% e 2 ml di carbonato di sodio a pH 10. Il campione viene miscelato per 1 ora a temperatura ambiente e successivamente estratto con 5 ml di acetato di etile. La fase organica viene successivamente prelevata ed evaporata sotto flusso d'azoto. L'essiccato viene ricostituito con alcol metilico ed 1 µl viene iniettato nella strumentazione.

Per quanto riguarda il tessuto cerebrale ad 1 g di tessuto omogenato si aggiungono 100 µl di ibogaina-d₃ (standard interno), 3 ml di cloruro di sodio all'1% e 3 ml di carbonato di sodio a pH 10. la miscela viene quindi estratta con la stessa procedura utilizzata per i liquidi biologici.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: 5DB (0,25 mm x 15 m x 0,1 µm)

Temperatura iniettore: 270°C

Gas: elio al flusso di 1 ml/min

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 50°C per un minuto, 50°C-230°C a 25°C/min, rimanendo a 230°C per trenta minuti, da 230°C-300°C a 5°C/min per 7 minuti

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia ad impatto elettronico

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Ibogaina: 12 minuti

Ibogaina d₃: 12,5 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Ibogaina: m/z 310, 295, 225

Ibogaina d₃: 313, 298, 228

Standard

Lo standard di ibogaina utilizzato per le analisi è stato acquistato presso la ditta Omincgem Corporation (Belgio).

Curva di calibrazione

Gli standard di calibrazione con range di concentrazioni da 5-1000 ng/ml o ng/g vengono preparati quotidianamente aggiungendo le soluzioni metanoliche a concentrazione nota a campioni di sangue, plasma, urine e tessuto cerebrale di controllo.

Risultati

L'analisi dell'ibogaina con la metodologia sopra riportata ha evidenziato una quantità di principio attivo variabile tra 100 e 495 ng/ml nel sangue e nel plasma, tra 110 e 296 ng/ml nelle urine e tra 53 e i 200 ng/g nel tessuto cerebrale.

Bibliografia

1. LEEUWENBER G. Voacanga, (Apocynaceae), a review of it's taxonomy, phytochemistry, ethnobotany and pharmacology. Agric. Univ. Wagenigen papers. 1985: 83-85.
2. HITNER JB, QUELLO SB. Combating substance abuse with ibogaine: pre- and posttreatment recommendations and an example of successive model fitting analyses. J psychoactive drugs. 2004; 36: 191-199.
3. TAN PV, PENLAP VB, NYASSE B, NGUEMO JDB. Anti-ulcer actions of the bark methanol extract of Voacanga africana in different experimental ulcer models in rats. J Ethnopharmacol. 2000; 73: 423-428.
4. TAN PV, NYASSE B. Anti-ulcer compound from Voacanga africana with possible histamine H2 receptor blocking activity. Phytomedicine. 2000; 7: 509-515.

5. TAN PV, NYASSE B, DIMO T, WAFO P, AKAHKUH BT. Synergistic and potentiating effects of ranitidine and two new anti-ulcer compounds from *Enantia chlorantha* and *Voacanga africana* in experimental animal models. *Pharmazie*. 2002; 57: 409-412.
6. QUEVAUVILLER A, BLANPIN O. Pharmacodynamic study of voacamine, an alkaloid of *Voacanga africana*, Apocynaceae. *Therapie*. 1957; 12: 635-647.
7. QUEVAUVILLER MA, BLANPIN O. Pharmacodynamics in comparing voacamine & voacorine, alkaloids from *Voacanga africana* Stapf (Apocynaceae). *Ann Pharm Fr*. 1957; 15: 617-630.
8. MORIN H, LE MEN J, POURRAT H. Pharmacodynamic study of tabersonine, an alkaloid extracted from the seeds of *Amsonia tabernaemontana* Walt. (Apocyanaceae). *Ann Pharm Fr*. 1955; 13: 123-126.
9. KUNESCH N, MIET C, TROLY M, POISSON J. Alkaloids of *Voacanga*. 8. Alkaloids of leaves and seeds of *Voacanga africana* Stapf. *Ann Pharm Fr*. 1968; 26: 79-86.
10. JELLIN JM, GREGORY P, BATZ F. Pharmacist's letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database, 3rd ed, Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA, 2000.
11. KOMBIAN SB, SALEH TM, FIAGBE NI, CHEN X, AKABUTU JJ, BUOLAMWINI JK, PITTMAN QJ. Ibogaine and a total alkaloidal extract of *Voacanga africana* modulate neuronal excitability and synaptic transmission in the rat parabrachial nucleus in vitro. *Brain Res Bull*. 1997; 44: 603-610.
12. CHATURVEDULA VSP, SPRAGUE S, SCHILLING JK, KINGSTON DG. New cytotoxic indole alkaloids from *Tabernaemontana calcarea* from the Madagascar rainforest. *J Nat Prod*. 2003; 66: 528-531.
13. BUM EN, TAIWE GS, NKAINSA LA, MOTO FC, SEKE ETET PF, HIANA IR, BAILABAR T, ROUYATOU, SEYNI P, RAKOTONIRINA A, RAKOTONIRINA SV. Validation of anticonvulsant and sedative activity of six medicinal plants. *Epilepsy Behav*. 2009; 14: 454-458.
14. BLANPIN O, QUEVAUVILLER A, PONTUS C. Sur la voacangine, alcaloïde du *Voacanga Africana*-Staff-Apocynacées. *Thérapie*. 1961; 16: 941-945.
15. CHEZE M, LEONAN A, DEVEAUX M, PEPIN G. Determination of ibogaine and noribogaine in biological fluids and hair by LC-MS/MS after *Tabernanthe iboga* abuse. Iboga alkaloids distribution in a drowning death case. *Forensic Sci Inter* 2008; 176: 58-67.
16. HEARN W, PABLO J, HIME G, MASH D. Identification and quantitation of Ibogaine and O-demethylated metabolite in brain and biological fluids using Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol*. 1995; 19: 427-431.
17. LEPINE F, MILOT S, ZAMIR L, MOREL R. Liquid chromatography/mass spectrometric determination of biological active alkaloids in extracts of *Peschiera fuschiaefolia*. *J Mass Spectrom*. 2002; 37: 216-222.

Withania somnifera

(ashwagandha)



Nome: *Withania somnifera* - ashwagandha

Famiglia: Solanaceae

Genere: *Withania*

Specie: *Withania somnifera* (L.) Dunal

Sinonimi: ashwagandha, winter cherry, ginseng indiano

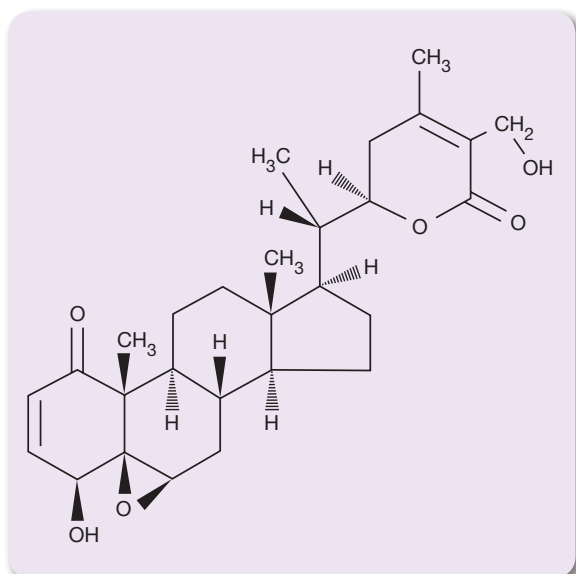
Provenienza: India, Sud Africa, Asia orientale, bacino del Mediterraneo

Principi attivi: la maggior parte dei costituenti sono witanolidi (lattoni steroidali con lo scheletro dell'ergostano) ed alcaloidi quali: witaferina A, witanolide I, II, III, A, D, E, F, G, H, I, J, K, L ed alcaloidi quali anaferina, isopelletierina

Sono state distinte ben 23 specie diverse di piante appartenenti al genere *Withania* di cui però solo la *Withania somnifera* sembra possedere proprietà medicamentose. I principi attivi sono concentrati soprattutto nelle radici e nelle bacche della pianta ma anche nelle foglie e nel fusto. Al momento sono stati riconosciuti e separati 12 alcaloidi, 35 witanolidi e diversi sitoindosidi.

La maggior parte delle proprietà ascritte all'ashwagandha sono tuttavia attribuite, a oggi, ai due witanolidi principali: witaferina A e witanolide D⁽¹⁾. La concentrazione dei principi attivi nella pianta varia a seconda che essi vengano estratti dalle radici (0,066% witaferina A, 0,193% witanolide D), dal fusto (0,048% witaferina, 0,007% witanolide D) o dalle foglie (0,238% witaferina A, 0,003% witanolide D)⁽²⁾. In uno studio effettuato su cinque diverse piante di ashwagandha sono state rilevate concentrazioni di witaferina variabili tra lo 0,3-0,8% nelle foglie, 0,1% nel fusto e tra lo 0,007 e lo 0,1% nelle radici⁽³⁾. Non risultano dalla letteratura dati relativi alla concentrazione dei principi attivi nelle bacche.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: witaferina A.

Formula Molecolare: C₂₈H₃₈O₆ (peso molecolare = 470,5).

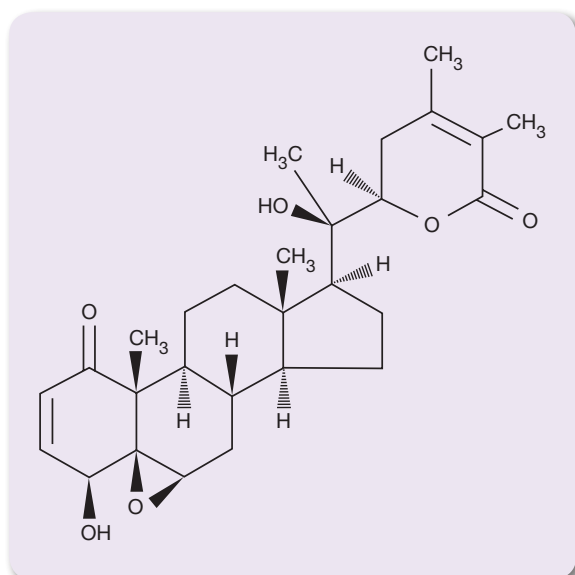
Nome sistematico: delta-lattone dell'acido (4β,5β,6β,22R)-5,6-epossi-4,22,27-tridrossi-1-ossoergosta-2,24-dien-26-oico.

Numero di registro CAS: 5119-48-2.

Punto di fusione: 243°C.

UVmax (etanolo): 214, 335 nm.

Solubilità: solubile in alcol etilico e in dimetilsolfossido.



Nome: witanolide D.

Formula Molecolare: $C_{28}H_{38}O_6$ (peso molecolare = 470,5).

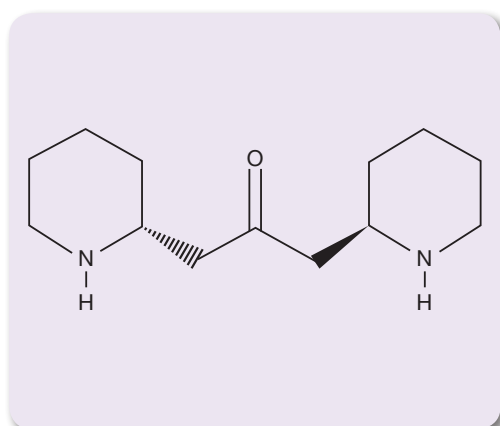
Nome sistematico: delta-lattone dell'acido (4 β ,5 β ,6 β ,22R)-5,6-epossi-4,20,22-tridrossi-1-ossoergosta-2,24-dien-26-oico.

Numero di registro CAS: 30655-48-2.

Punto di fusione: 251-253°C (etilacetato).

UVmax (etanolo): non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: anaferina.

Formula Molecolare: $C_{13}H_{24}N_2O$ (peso molecolare = 224,3).

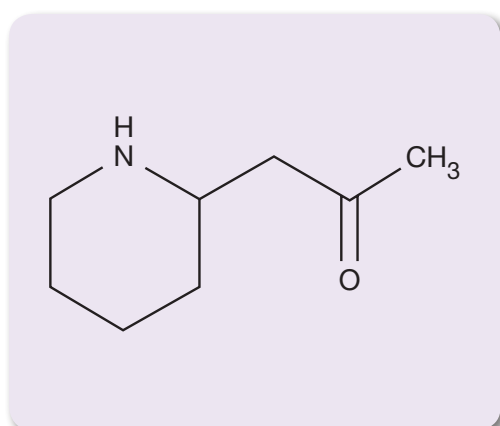
Nome sistematico: 1,3-bis[(2R)-piperidin-2-il]propan-2-one.

Numero di registro CAS: 19519-53-0.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax (etanolo): non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: isopelletierina.

Formula Molecolare: $C_8H_{15}NO$ (peso molecolare = 141,2).

Nome sistematico: (9CI)1-(2-piperidinil)-,(+)-2-Propanone.

Numero di registro CAS: 539-00-4.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax (etanolo): non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Non sono presenti in letteratura dati relativi alla formula molecolare, al nome sistematico, al numero di registro CAS, al punto di fusione, all'UVmax e alla solubilità del witanolide I, II, III, A, E, F, G, H, I, J, K e L.

Uso storico

La *Withania somnifera*, anche conosciuta con il nome di ashwagandha, ginseng indiano o ciliegia d'inverno, rappresenta una pianta importante nell'ambito della medicina ayurvedica e tradizionale indigena da oltre 3000 anni. Storicamente la pianta è stata utilizzata come afrodisiaco, tonico per il fegato, antinfiammatorio, astringente e, più di recente, nel trattamento della bronchite, dell'asma, dell'ulcera, dell'insonnia e della demenza senile.

Uso attuale

Attualmente l'ashwagandha viene utilizzata nella medicina ayurvedica soprattutto come adattogeno. Gli adattogeni rappresentano una classe di composti (vegetali) che, secondo la tradizione ayurvedica, sono in grado di indurre nell'organismo ammalato condizioni di accresciuta resistenza alle malattie stesse. Gli adattogeni sono relativamente innocui, non hanno uno specifico meccanismo d'azione, normalizzano le condizioni patologiche e sono generalmente rappresentati dai glicosidi e alcaloidi delle piante. Diversi studi clinici e ricerche effettuate sugli animali sembrano supportare l'utilizzo dell'ashwagandha nel trattamento dell'ansia, dei disordini neurologici e cognitivi, nelle infiammazioni ^(1,4).

Legislazione

Non si conoscono restrizioni particolari nell'uso dell'ashwagandha o dei suoi principi attivi in Italia, sebbene in un disegno di legge datato 10 maggio 1996 (Norme in materia di erboristeria e di piante officinali) i semi dell'ashwagandha siano inseriti in un elenco di prodotti non vendibili in erboristeria ⁽⁵⁾. Il Ministero della Salute ha inserito la radice di *Withania somnifera* nell'elenco degli estratti vegetali ammessi negli integratori alimentari ⁽⁶⁾. Non sono noti provvedimenti legislativi restrittivi a carico dell'ashwagandha o dei suoi principi attivi nei diversi paesi della Comunità Europea. In Canada l'ashwagandha è inserita in un elenco di prodotti cosmetici e per la cura della persona per i quali si richiede di stabilire la potenziale tossicità ⁽⁷⁾.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Gli effetti biologici e farmacologici dell'ashwagandha sono da attribuire ai lattoni steroidei (witanolidi) in essa contenuti. L'ashwagandha possiede proprietà adattogene (antistress), anti-infiammatorie, immunomodulanti, antitumorali, antiossidanti ed emopoietiche ed inoltre esercita, attraverso meccanismi d'azione non del tutto chiariti, effetti sul sistema endocrino, sugli apparati cardiovascolare e respiratorio e sul sistema nervoso centrale.

Alla base delle proprietà adattogene sembra esserci una inibizione dell'up-regulation dei recettori dopaminergici a livello del corpo striato indotta dallo stress ⁽⁸⁾. L'effetto immunostimolante della pianta sembra invece essere correlato alla proprietà di indurre la sintesi di monossido d'azoto (NO) da parte dei macrofagi ⁽⁹⁾.

La witaferina A è, tra i principi attivi presenti nell'ashwagandha per i quali è stata dimostrata attività antitumorale, il più promettente ⁽¹⁰⁾. Le sue proprietà anti-angiogenesi la rendono particolarmente interessante nella ricerca associata allo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali ⁽¹¹⁾. *In vitro* la witaferina A inibisce la proliferazione cellulare agendo sulla sintesi nucleica e proteica con effetti citotossici ⁽¹²⁾. Esperimenti effettuati su linee cellulari tumorali umane (polmone, mammella, sistema nervoso centrale) hanno confermato queste proprietà della witaferina A e di altri composti estratti dall'ashwagandha ⁽¹³⁾.

L'effetto antitumorale della witaferina A è stato osservato anche con la witaferina E ⁽¹⁴⁾. Le proprietà antitumorali della witaferina A e del witanolide D sono state studiate anche *in vivo* nel sarcoma-180 di topo ⁽¹⁵⁾.

I witanolidi agiscono come precursori ormonali in grado di essere convertiti, al bisogno, in ormoni attivi. In uno studio condotto in doppio cieco, 42 pazienti affetti da osteoartrite sono stati trattati con una miscela contenente ashwagandha e altre erbe o con placebo per una durata di tre mesi. Durante tutte le fasi del trattamento sono stati valutati la sintomatologia dolorosa, il grado di disabilità, la velocità di eritrosedimentazione e sono stati eseguiti controlli radiologici. Gli individui trattati con la miscela hanno mostrato una significativa riduzione del grado di severità del dolore e del grado di disabilità rispetto ai controlli, pur non mostrando nessuna modificazione degli altri parametri valutati ⁽¹⁶⁾.

La *Withania somnifera* esercita anche un'attività anticonvulsivante, probabilmente correlata ad una interazione con il sito per i barbiturici presente a livello del recettore per il GABA ⁽¹⁷⁾.

L'attività antinfiammatoria degli estratti di *Withania somnifera* è stata studiata nel modello sperimentale del granuloma indotto dalla somministrazione di carragenina. Questi studi hanno permesso di dimostrare che la *Withania somnifera* riduce la sintesi di collagene e il quantitativo di glucosaminoglicano contenuta nel tessuto granulomatoso ⁽¹⁸⁾.

In un altro studio, l'infiammazione è stata indotta mediante iniezione di formalina nell'arto posteriore del ratto. Tale condizione provoca un deficit dell'assorbimento di glucosio nel tratto intestinale valutabile *in vitro*. Nei ratti trattati con ashwagandha o con il farmaco antinfiammatorio ossifenbutazone, il malassorbimento però non si verifica, facendo così ipotizzare che l'ashwagandha abbia effetti antinfiammatori simili a quelli indotti dall'ossifenbutazone e con un

meccanismo d'azione presumibilmente legato all'inibizione della cicloossigenasi⁽¹⁹⁾.

L'ashwagandha incrementa l'attività dei macrofagi peritoneali esercitando così un effetto antimicrobico⁽²⁰⁾. L'azione antibatterica della pianta è stata dimostrata in uno studio in cui è stato osservato che la somministrazione orale di un suo estratto acquoso riduce la carica batterica presente negli organi vitali e incrementa il tempo di sopravvivenza in topi infettati con *Salmonella typhimurium* (21).

Altri effetti farmacologici osservati in laboratorio comprendono un lieve effetto inotropo e cronotropo (witanolidi), proprietà ipocolesterolemizzanti (β -sitosterolo)^(13,22,23), effetti nootropici dovuti ad incremento dell'attività colinergica⁽²⁴⁾.

Recentemente è stato provato che il pretrattamento con *Withania somnifera* sembra proteggere dai cambiamenti strutturali indotti dall'astinenza da morfina⁽²⁵⁾.

Tossicità

In uno studio di tossicità cronica condotto su ratti, la somministrazione di una dose di 100 mg/kg di estratto per 30 giorni ha provocato una significativa riduzione del peso della milza, del timo e delle ghiandole surrenali insieme ad un incremento dei livelli di fosfatasi acida⁽²⁶⁾.

Nel topo, dopo somministrazione intraperitoneale dell'estratto alcolico, la DL50 è di 1260 mg/kg.

Sempre nel topo, in seguito a somministrazione orale della sola frazione di alcaloidi, la DL50 è 432 mg/kg. La morte negli animali avviene per paralisi respiratoria e convulsioni di tipo clonico⁽²⁷⁾.

Dati relativi alla tossicità acuta della witaferina A

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 54 mg/kg

Non sono noti dati di tossicità relativi al witanolide D.

Effetti avversi

Dosaggi elevati di ashwagandha possono causare disturbi gastrointestinali, vomito e diarrea⁽¹⁴⁾. Negli animali da laboratorio la frazione alcaloidea produce un effetto sedativo che, con l'aumento delle dosi, può portare a depressione respiratoria. Alcuni autori sconsigliano di assumere gli estratti della pianta in associazione con alcol, barbiturici ed ansiolitici in genere⁽¹⁾. In particolare uno studio condotto da Malhotra e coll.⁽²⁷⁾ ha evidenziato la capacità dell'ashwagandha di potenziare l'effetto sedativo del pentobarbital. Lo stesso studio ha dimostrato che nei topi gli alcaloidi dell'ashwagandha possono incrementare la tossicità della metamfetamina e del metrazolo.

Ratti trattati con ashwagandha per un periodo compreso tra 10 e 14 giorni hanno sviluppato disturbi renali (calcoli renali e degenerazione tubulare), epatici (degenerazione centrolobulare) e respiratori (edema peribronchiale e perivenoso)⁽²⁸⁾.

È stato riportato in letteratura il caso di una donna di 32 anni che ha manifestato i sintomi di una tireotossicosi, in seguito all'assunzione di ashwagandha per il trattamento della sindrome da fatica cronica, risoltosi spontaneamente alla sospensione del trattamento⁽²⁹⁾. Questo caso, pur non trovando altri riscontri in letteratura, viene confermato da studi su animali nei quali l'effetto tireotossico dell'ashwagandha è stato imputato ad incremento degli ormoni tiroidei.

Interazioni farmacologiche

La *Withania somnifera* può avere un effetto sedativo.

Potenziati interazioni farmacologiche possono verificarsi con:

- anticonvulsivanti
- antipsicotici
- benzodiazepine
- barbiturici (fenobarbital)
- fenitoina
- primidone
- antidepressivi triciclici
- acido valproico
- zolpidem

Pertanto è consigliabile non associare derivati della pianta a farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale e sospendere l'assunzione in prossimità di eventuali interventi chirurgici che prevedono l'anestesia generale⁽³⁰⁾.

Effetti in gravidanza

L'American Herbal Products Association ha assegnato l'ashwagandha alla classe 2b (da non usare in gravidanza)⁽³¹⁾.

La pianta può avere effetti abortivi⁽¹⁴⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti in letteratura scientifica metodologie di analisi per la determinazione dei principi attivi della *Withania somnifera* nei liquidi biologici. È invece descritta in letteratura scientifica una metodologia di analisi dei principi attivi su polvere di radice, foglie e tronco di *Withania somnifera* e su prodotti commerciali contenenti parti della pianta⁽²⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione di witanolidi nella pianta di *Withania somnifera*

(tratto da: GANZERA M, CHOUDHARY MI, KHAN IA. Quantitative HPLC analysis of withanolides in *Withania somnifera*. Fitoterapia. 2003; 74: 68-76)⁽²⁾.

L'analisi viene eseguita su polvere di radice, foglie e tronco di *Withania somnifera* e su prodotti commerciali contenenti parti della pianta mediante un cromatografo liquido accoppiato ad un rivelatore spettrofotometrico con fotomoltiplicatore a serie di diodi ed accoppiato allo spettrometro di massa.

Estrazione del campione

Un grammo di polvere di materiale derivante dalla pianta o da prodotti commerciali viene estratto tre volte con 3 ml di alcol metilico e sonicato per 10 minuti. Dopo centrifugazione a 3000 rpm per 5 minuti, l'estratto viene prelevato e portato ad un volume finale di 10 ml con alcol metilico. I prodotti commerciali di natura liquida sono diluiti 1:1 con alcol metilico. Tutti i campioni sono filtrati prima di essere analizzati. 10 µl vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Synergi MAX-RP 80 (150 x 4,6 mm x 4 µm)

Fase mobile A: Acqua

Fase mobile B: alcol metilico: reagente alcolico (etanolo,metanolo,isopropanolo 90,6:4,5:4,9, v/v/v) 1:1, v/v

Modalità di separazione per l'accoppiamento con il rivelatore spettrofotometrico a serie di diodi: gradiente (fase mobile A: 65% tempo zero, da 65% al 55% in 25 minuti)

Modalità di separazione per l'accoppiamento con lo spettrometro di massa: gradiente (fase mobile A: 55% tempo zero, da 55% al 45% in 25 minuti)

Flusso HPLC: 1 ml/minuto

Flusso LC-MS: 0,5 ml/minuto

Rivelatore1: spettrofotometro con fotomoltiplicatore a serie di diodi (230 nm)

Rivelatore 2: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva, scansione con range di massa m/z 250-600

Voltaggio di ionizzazione: 50 V

Voltaggio della sorgente: 3 Kv

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Witaferina A: 14,2 minuti

Witanolide D: 17,2 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Witaferina A: m/z 488, 417, 399

Witanolide D: m/z 488, 453, 288

Standard

La witaferina A e il witanolide D utilizzati per le analisi sono stati acquistati presso la ditta Chromadex (LGC Promochem s.r.l., Sesto San Giovanni, Milano, Italia).

Curva di calibrazione

Due milligrammi di ogni standard sono disciolti in 5 ml di alcol metilico (soluzione standard). Cinque punti di calibrazione (range: 400 ng/ml-1,6 µg/ml) sono preparati per diluizione della soluzione standard in alcol metilico.

Risultati

L'analisi della radice, del fusto e delle foglie di *Withania somnifera* hanno confermato la presenza di witaferina A e di witanolide D in tutte le parti della pianta ma con una differenza significativa nel loro rapporto. Nella radice il witanolide D risulta essere presente in percentuale maggiore (0,193% vs 0,066%). Questa è invece presente in percentuale minore nelle foglie rispetto la witaferina A (0,003% vs 0,238%). Nel fusto la percentuale dei due composti è per entrambi bassa (0,007% per il witanolide D e 0,048% per la witaferina A). Nei prodotti commerciali analizzati sono stati rilevati entrambi i composti. Nei prodotti solidi la quantità della witaferina A varia da 0,003% a 0,051% mentre quella del witanolide D varia dallo 0,006% a 0,049%. Nei prodotti commerciali liquidi, la quantità della witaferina A è nel range 0,027-0,065% e quella del witanolide D varia dallo 0,238% al 0,364%.

Bibliografia

1. AUTORI NON RIPORTATI. *Withania somnifera*. Monograph Altern Med Rev. 2004; 9: 211-214.
2. GANZERA M, CHOUDHARY MI, KHAN IA. Quantitative HPLC analysis of withanolides in *Withania somnifera*. Fitoterapia. 2003; 74: 68-76.
3. KHAJURIA RK, SURI K, GUPTA RK, SATTI NK, SURI OP, QAZI GN. Separation, identification, and quantification of selected withanolides in plant extracts of *Withania somnifera* by HPLC-UV(DAD) – positive ion electrospray ionisation-mass spectrometry. J Sep Sci. 2004; 27: 541-546.
4. MISHRA LC, SING BB, DAGENAIS S. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (ashwagandha): a review. Altern Med Rev. 2000; 5: 334-346.
5. SENATO DELLA REPUBBLICA- Legislatura 13^o- Disegno di legge n. 249. Norme in materia di erboristeria e di piante officinali.
6. L'elenco delle piante e degli estratti vegetali ammessi negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
7. HEALTH CANADA- Substances in cosmetics and personal care products regulated under the food and drugs act (F&DA) that were in commerce between January 1, 1987 and September 13, 2001
8. RAMARAO P, RAO KT, SRIVASTAVA RS GHOSAL S. Effects of glycowithanolides from *Withania somnifera* on morphine-induced inhibition of intestinal motility and tolerance to analgesia in mice. Phytotherapy Res. 1995; 9: 66-68.
9. IUVONE T, ESPOSITO G, CAPASSO F, IZZO AA. Induction of nitric oxide synthase expression by *Withania somnifera* in macrophages. Life Sci. 2003; 72: 1617-1625.
10. UMA DEVI P. *Withania somnifera* Dunal (ashwagandha): potential plant source of a promising drug for cancer chemotherapy and radiosensitization. Indian J Exper Biol. 1996; 34: 927-932.
11. MOHAN R, HAMMERS HJ, BARGAGNA-MOHAN P, ZHAN XH, HERBSTTRITT CJ, RUIZ A, ZHANG L, HANSON AD, CONNER BP, ROUGAS J, PRIBLUDA VS. Withaferin A is a potent inhibitor of angiogenesis. Angiogenesis. 2004; 7: 115-122.
12. FUSKA J, FUSKOVA A, ROSAZZA JP NICHOLAS AW. Novel cytotoxic and antitumor agents. IV. Withaferin A: relation with its structure to the in vitro cytotoxic effects on P388 cells. Neoplasma. 1984; 31: 31-36.
13. JAYAPRAKASAM B, ZHANG Y, SEERAM NP, NAIR MG. Growth inhibition of human tumor cell lines by withanolides from *Withania somnifera* leaves. Life Sci. 2003; 74: 125-132.

14. LINDNER S. *Withania somnifera*. Aust J Med Herbalism. 1996; 8: 78-82.
15. CHOWDHURY K, NEOGY RK. Mode of action of Withaferin A and Withanolide D. Biochem Pharmacol. 1975; 24: 919-920.
16. KULKARNI RR, PATKI PS, JOG VP, GANDAGE SG, PATWARDHAN B. Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Ethnopharmacol. 1991; 33: 91-95.
17. KULKARNI SK, SHARMA A, VERMA A, TICKU, MK. GABA receptor mediated anticonvulsant action of *Withania somnifera* root extract. Indian Drugs. 1993; 30: 305-312
18. BEGUM V, SADIQUE J. Effect of *Withania somnifera* on glycosaminoglycan synthesis in carrageenan-induced air pouch granuloma. Biochem Med Metabol Biol. 1987; 38: 272-277.
19. SOMASUNDARAM S, SADIQUE J, SUBRAMONIAM A. Influence of extra-intestinal inflammation on the in vitro absorption of ¹⁴C-glucose and the effects of anti-inflammatory drugs in the jejunum of rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1983; 10: 147-152.
20. DHULEY JN. Therapeutic efficacy of ashwagandha against experimental aspergillosis in mice. Immunopharmacol Immunotoxicol. 1998; 20: 191-198.
21. OWAIS M, SHARAD KS, SHEHBAZ A, SALEEMUDDIN M. Antibacterial efficacy of *Withania somnifera* (ashwagandha) an indigenous medicinal plant against experimental murine salmonellosis. Phytomedicine. 2005; 12: 229-235.
22. TRIPATHI AK, SHUKLA YN, KUMAR S. Ashwagandha (*Withania somnifera* Dunal - Solanaceae): A status report. J Med Aromatic Plant Sci. 1996; 1: 46-62.
23. ROJA G, HEBLE MR, SIPAHIMALANI AT Tissue cultures of *Withania somnifera*: morphogenesis and withanolide synthesis. Phytotherapy Res. 1991; 5: 185-187.
24. SCHLIEBS R, LIEBMANN A, BHATTACHARYA SK, KUMAR A, GHOSAL S, BIGL V. Systemic administration of defined extracts from *Withania somnifera* (Indian ginseng) and shilajit differentially affects cholinergic but not glutamatergic and gabaergic markers in rat brain. Neurochem Int. 1997; 30: 181-190.
25. KASTURE S, VINCI S, IBBA F, PUDDU A, MARONGIU M, MURALI B, PISANU A, LECCA D, ZERNIG G, ACQUAS E. *Withania somnifera* prevents morphine withdrawal-induced decrease in spine density in nucleus accumbens shell of rats: a confocal laser scanning microscopy study. Neurotox Res. 2009; 16: 343-355.
26. SHARADA AC, SOLOMON FE & UMA DEVI P. Toxicity of *Withania somnifera* root extract in rats and mice. Indian J Pharmacog. 1993; 31: 205-212.
27. MALHOTRA CL, MEHTA VL, DAS PK DHALLA NS. Studies on *Withania- ashwagandha*, Kaul (Part V): The effect of total alkaloids (ashwagandholine) on the central nervous system. Indian J Physiol Pharmacol. 1965; 9: 127-136.
28. ARSECULERATNE SN, GUNATILAKA AAL, PANABOKKE RG. Studies on medicinal plants of Sri Lanka. part 14: toxicity of some traditional medicinal herbs. J Ethnopharmacol. 1985; 13: 323-335.
29. VAN DER HOOFT CS, HOEKSTRA A, WINTER A, DE SMET PA, STRICKER BH. [Thyrotoxicosis following the use of ashwagandha]. Ned Tijdschr Geneesk. 2005; 149: 2637-2638.
30. HARNESS R, BRATMAN S. Drug-Herb-Vitamin Interactions Bible. Ed. Prima.
31. MCGUFFIN M, HOBBS C, UPTON R. Botanical Safety Handbook. CRC Press, Boca.

Spice

Solo da pochi anni è stato accertato l'arrivo sul mercato "on-line" e nei negozi specializzati in articoli "etno" di nuove "Smart Drugs", denominate "Spice". Nel caso delle Spice non si tratta di un solo composto di origine vegetale ma, da quanto risulta già nelle etichette dei prodotti in commercio, di miscele di più erbe che possono essere fumate al pari del tabacco. In realtà le Spice vengono pubblicizzate e vendute come incenso, come "una miscela esotica di piante che rilascia un ricco aroma mentre brucia, non destinata al consumo umano". Gli utilizzatori di Spice indicano invece che, dopo aver fumato il prodotto, si avvertono effetti simili a quelli ottenuti fumando la cannabis. Gli stessi utilizzatori parlano delle Spice come erbe fumabili per uno "sballo legale", facendo riferimento al loro status giuridico⁽¹⁻²⁾.

Al momento esistono un gran numero di prodotti riuniti sotto il marchio "Spice". Fra i più conosciuti: Spice Silver, Spice Gold, Spice Diamond, Spice Arctic Synergy, Spice Tropical Synergy e Spice Egypt.

I vari prodotti riportano in etichetta quasi sempre gli stessi composti vegetali anche se in proporzioni differenti.

L'etichetta apposta sui coloratissimi pacchetti delle Spice indica che il prodotto contiene da 0,4 a 3 g di una miscela di erbe dalle presunte proprietà psicoattive. Queste piante sembrano essere state scelte perché alcune di esse sono tradizionalmente utilizzate da alcuni gruppi etnici sudamericani o asiatici come 'sostituti della marijuana': in tal modo gli utenti possono aspettarsi effetti simili a quelli ottenuti dopo aver fumato cannabis.

In realtà, sulla base della conoscenza del contenuto chimico di alcune di queste piante, per almeno due di esse, la *Pedicularis densiflora* (Indian Warrior) ed il *Leonotis leonurus* (Lion's Tail) vengono riportati in letteratura degli effetti psicoattivi. Per le altre piante, le notizie sono soprattutto aneddotiche e la letteratura scientifica scarsa.

La Tabella 1 che segue mostra il tipo di composti di origine vegetale indicati nelle etichette di alcune Spice⁽¹⁾.

Tabella 1.

NOME COMUNE	SPECIE	FAMIGLIA
Fagiolo da spiaggia	<i>Canavalia maritima</i> ; sin. <i>C. rosea</i>	Fabaceae
Lion's tail	<i>Leonotis leonurus</i>	Lamiaceae
Honeyweed/Siberian motherwort	<i>Leonurus sibiricus</i>	Lamiaceae
Loto sacro	<i>Nelumbo nucifera</i>	Nelumbonaceae
Loto bianco e Loto blu	<i>Nymphaea alba</i> e <i>Nymphaea caerulea</i>	Nymphaeaceae
Indian warrior	<i>Pedicularis densiflora</i>	Orobanchaceae
Dwarf skullcap	<i>Scutellaria nana</i>	Lamiaceae
Maconha brava	<i>Zornia latifolia</i> o <i>Z. diphylla</i>	Fabaceae

Una ricerca condotta nel 2009 dall'Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze (EMCDDA)⁽¹⁾ ha rilevato che la maggior parte dei rivenditori online di prodotti Spice ha sede nel Regno Unito (37%), Germania (15%), Paesi Bassi (14%) e Romania (7%)⁽¹⁾.

Tuttavia, benché siano ancora vendute in negozi-on line di Regno Unito, Romania, Irlanda e Lettonia, le Spice non sono più reperibili nei negozi on-line con sede in Germania, Austria e Francia a seguito di azioni legali volte a vietare o controllare i prodotti di marchio Spice messe in atto da questi stati.

In Internet il prezzo medio in euro di prodotti Spice cambia a seconda del paese e della "potenza" del prodotto, ma si aggira mediamente tra i 20 ed i 30 euro per una confezione da 3 g. Considerando che 3 g di prodotto sono sufficienti per circa sette "dosi" (0,4 g a "dose"), il prezzo delle Spice è grosso modo paragonabile a quello della cannabis, vale a dire circa 3-4 euro/dose.

Nel corso del 2009 l'EMCDDA ha segnalato come alcuni rivenditori stiano attualmente pubblicizzando delle miscele di erbe alternative alle Spice. In particolare, sono state identificate 27 diverse miscele tra cui la Yucatan Fire, Sence e Genie. Pubblicizzate come prodotti contenenti ingredienti di origine vegetale, tuttavia, secondo informazioni fornite dal

rivenditore, alcune di esse conterrebbero estratti vegetali di *Amanita muscaria*, fungo con proprietà allucinogene.

Il consumo delle Spice preoccupa e allarma la comunità scientifica non solo per i composti di origine vegetale che compongono il prodotto, di cui peraltro si conosce poco o nulla circa il contenuto in principi farmacologicamente attivi, ma anche per l'individuazione in molte Spice di cosiddetti "cannabinoidi sintetici", sostanze testate su modello animale ma prive di sperimentazione clinica controllata sugli esseri umani.

A ciò si aggiunge il fatto che se le conoscenze sui singoli composti di queste miscele sono scarse, non si hanno invece notizie sulle interazioni farmacologiche e sulle proprietà dei principi attivi presenti nelle miscele che possono dar luogo ad effetti additivi o sinergici non prevedibili. Solo l'osservazione clinica degli effetti sugli assuntori può colmare il vuoto delle conoscenze.

È stato a partire dalla fine del 2008, infatti, che alcuni Stati europei (Germania, Austria, Danimarca ed Olanda) insieme alla Drug Enforcement Administration (DEA) statunitense hanno segnalato la presenza, nei prodotti di marchio Spice, di composti sintetici psicoattivi con azione sui recettori cannabinoidi⁽³⁻⁴⁾. In particolare, il National Focal Point on Drugs and Drug Addictions (NFP) austriaco ha formalmente notificato all'EMCDDA l'individuazione di una nuova sostanza psicoattiva (il cannabinoide sintetico JWH-018) nei prodotti Spice Gold, Silver e Diamond. Allo stesso modo, l'NFP tedesco ha notificato il rilevamento del cannabinoide sintetico CP 47,497, mentre Olanda e Danimarca hanno segnalato la presenza in tali prodotti del cannabinoide sintetico JWH-073. Al di fuori del contesto europeo, il DEA americano ha notificato la presenza di piccole quantità del cannabinoide sintetico HU-210 in altri prodotti di marchio Spice⁽³⁾.

Queste molecole, probabilmente aggiunte alla miscela di erbe, sono state originariamente sviluppate in laboratorio a scopo di ricerca, per studiare i meccanismi molecolari e biochimici del sistema degli endocannabinoidi su modelli animali e poi utilizzati nelle Spice.

A livello internazionale, per nessuno dei cannabinoidi sintetici sopra menzionati esistono restrizioni al commercio o all'utilizzo, così come non esiste alcuna autorizzazione a livello europeo per un loro impiego come farmaci. Non esistono inoltre dati ufficialmente pubblicati sulla sicurezza nell'utilizzo di tali sostanze ed è poco noto il loro effetto sugli esseri umani. Inoltre, la loro non comune struttura chimica sommata ad alcune caratteristiche come la volatilità (e dunque la possibilità di essere "fumate") e l'attività a basse concentrazioni, rappresentano per i ricercatori una nuova sfida analitica e tossicologica.

Si può presumere che diverse quantità o combinazioni di cannabinoidi sintetici siano stati aggiunte ad alcuni prodotti Spice per riprodurre alcuni effetti simil-cannabis. Tuttavia, non vi è alcuna prova che i cannabinoidi sintetici JWH-018, JWH-073, HU-210, CP 47,497 ed i loro omologhi siano presenti in tutti i prodotti di marchio Spice (o simil-Spice) o addirittura in tutte le partite di uno stesso prodotto. Alcune informazioni dei media suggeriscono che alcuni prodotti Spice possono essere stati prodotti in Cina, ma non è ancora chiaro dove e come avviene la produzione delle miscele di erbe aromatiche, dei cannabinoidi sintetici, e dove e come avviene la loro miscelazione.

Bibliografia

1. EMCDDA. Understanding the 'Spice' phenomenon, Thematic papers, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2009). http://www.drugsandalcohol.ie/12597/1/Understanding_the_Spice_phenomenon.pdf
2. LINDIGKEIT R, BOEHME A, EISERLOH I, LUEBBECKE M, WIGGERMANN M, ERNST L, BEUERLET T. Spice: a never ending story? Forensic Sci Int. 2009; 191: 58-63.
3. DEA (US Drugs Enforcement Administration), Microgram Bulletin 2009; 42 (3).
4. UCHIYAMA N, KIKURA-HANAJIRI R, KAWAHARA N, HAISHIMA Y, GODA Y. Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product. Chem Pharm Bull. (Tokyo) 2009; 57: 439-41.

Monografie di cannabinoidi sintetici e piante presenti nelle Spice

CANNABINOIDI SINTETICI

I cannabinoidi sintetici rappresentano una vasta famiglia di molecole strutturalmente non correlate tra di loro ma funzionalmente simili al Δ -9-tetraidrocannabinolo (THC), il principio attivo della cannabis. I cannabinoidi sintetici si legano nel cervello e in altri organi agli stessi recettori (quelli per i cannabinoidi) del THC e del ligando endogeno anandamide. Più correttamente designati come “agonisti del recettore dei cannabinoidi”, sono stati sviluppati nel corso degli ultimi 40 anni come agenti terapeutici per il trattamento del dolore. Tuttavia, è stato dimostrato come sia difficile separare la proprietà antidolorifica dagli indesiderati effetti psicoattivi.

Recentemente i cannabinoidi sintetici sono stati individuati in diverse miscele di erbe da fumare o in incensi e profumatori ambientali. Un tipico esempio è appunto rappresentato dalle Spice (Gold, Silver Yucatan, Fire), sebbene successivamente a queste siano comparsi sul mercato molti altri prodotti dalle caratteristiche simili.

1. CHIMICA

Anche se vengono spesso definite semplicemente come “cannabinoidi sintetici”, la maggior parte di tali molecole non è strutturalmente correlata ai cosiddetti “cannabinoidi classici” (per esempio i composti come il THC basati sull’anello dibenzopirano). Gli “agonisti del recettore dei cannabinoidi” costituiscono un gruppo eterogeneo di sostanze, sebbene abbiano diverse caratteristiche in comune, tra cui la liposolubilità, la non polarità, e siano costituiti da 22-26 atomi di carbonio. Inoltre, quando fumati, volatilizzano facilmente. Caratteristica comune dei vari cannabinoidi sintetici è la presenza di una catena laterale che conferisce attività alla molecola: un’attività ottimale richiede la presenza di più di quattro e fino a nove atomi di carbonio saturi ⁽¹⁾. I cannabinoidi sintetici possono essere classificati secondo sette grandi gruppi strutturali ⁽²⁾:

1. Naftoilindoli (es. JWH-018, JWH-073 e JWH-398);
2. Naftilmetilindoli;
3. Naftoilpirroli;
4. Naftilmetilindani;
5. Fenilacetilindoli (benzoilindoli, es. JWH-250);
6. Cicloesilfenoli (es. CP 47,497 e suoi analoghi);
7. Cannabinoidi classici (es. HU-210).

Gli analoghi del THC, chiamati “cannabinoidi classici”, sono basati su un anello dibenzopirano. Sviluppati a partire dal 1960, includono l’HU-210 (la sigla HU indica la Hebrew University) ⁽³⁻⁷⁾, il nabilone, il dronabinolo e molti altri. Nel corso dei primi anni ’70 l’industria farmaceutica ha sviluppato una serie dei cicloesilfenoli (CP) con attività simil-cannabinoide. Esempi di queste molecole includono il CP 47,497 ed i suoi analoghi ⁽⁸⁻¹¹⁾. La letteratura internazionale è solita indicare questo gruppo di molecole come cannabinoidi “non-classici”. Nel corso degli anni ’90, infine, J.W. Huffman et al. della Clemson University hanno sintetizzato un’ampia gamma di naftoilindoli, naftilmetilindoli, naftoilpirroli, naftilmetilindani e fenilacetilindoli conosciuti come aminoalchilindoli o composti JWH, dal nome del loro inventore ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Un esempio di fenilacetilindolo è il JWH-250, identificato in Germania in prodotti a marchio Spice.

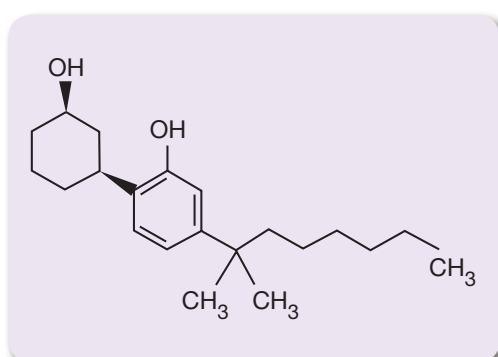
La Tabella 2 illustra alcune caratteristiche dei sei principali cannabinoidi sintetici identificati in prodotti Spice, confrontati con le caratteristiche del Δ -9-THC.

Tabella 2. Δ-9-THC e i sei principali cannabinoidi sintetici identificati con elevate affinità per i recettori CB1 trovati nei prodotti “Spice”

	Δ-9-THC	HU-210	CP 47, 497	JWH-018	JWH-073	JWH-398	JWH-250
Famiglia/ gruppo	Dibenzopirano naturale	Dibenzopirano (Cannabinoidi “classico”)	Cicloesilfenolo	Naftoilindolo	Naftoilindolo	Naftoilindolo	Fenilacetilindolo/ benzoilindolo
Sottogruppo		Analogo del Δ9-THC		1-alchil-3- (1-naftoil) indolo	1-alchil-3- (1-naftoil) indolo	3-(4-alo-1- naftoil)indolo	1-pentil-3- fenilacetilindolo
Potenza e selettività	Riferimento. Agonista parziale del CB1	Agonista non-selettivo dei recettori CB1/CB2	Potente agonista selettivo dei recettori CB1	Agonista selettivo estremamente potente dei recettori CB2 (potente agonista anche dei CB1)	Potente agonista dei recettori CB1 (più debole agonista dei CB2)	Agonista non selettivo molto potente dei recettori CB1/CB2	Agonista selettivo dei recettori CB1 molto potente (agonista più debole dei recettori CB2)
Affinità di legame per CB1_Ki (nM)	10,2	0,06	9,54	9	8,9	2,3	11
Sintetizzato da	Origine naturale	R. Mechoulam	Industria farmaceutica	JW Huffman	JW Huffman	JW Huffman	JW Huffman

1.1 Struttura dei cannabinoidi sintetici trovati nei prodotti Spice, con elevata affinità per i recettori cannabinoidi di tipo CB1 ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

I cannabinoidi sintetici possiedono una struttura molecolare che ricorda molto da vicino quella del Δ-9-tetraidrocannabinolo, il principio attivo della Cannabis. Da notare soprattutto la presenza della catena laterale costantemente presente in tutte le molecole e responsabile dell'attività sul sistema nervoso centrale.



Nome: CP 47,497.

Formula Molecolare: C₂₁H₃₄O₂ (peso molecolare = 318,5).

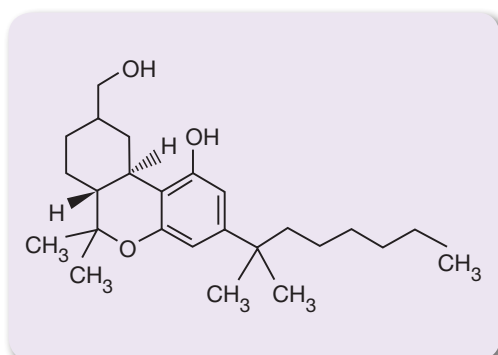
Nome sistematico: cis-5-(1,1-dimetileptil)-2-(3-idrossicicloesil)-fenolo.

Numero di registro CAS: 70434-82-1.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: HU-210.

Formula Molecolare: C₂₅H₃₈O₃ (peso molecolare = 386,6).

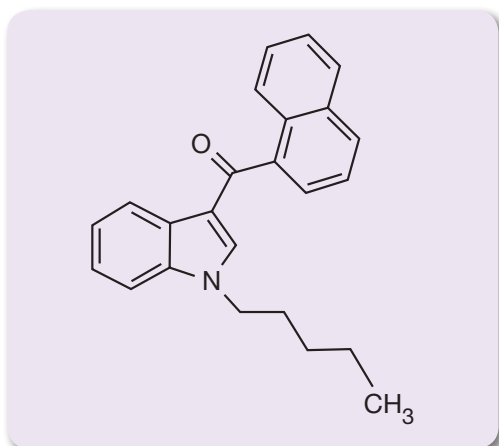
Nome sistematico: (6aR-cis-3-(1,1-dimetileptil)-6a,7,10,10a-tetraidro-1-idrossi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-metanolo.

Numero di registro CAS: 112830-95-2.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: solubile in dimetilsolfossido.



Nome: JWH-018.

Formula Molecolare: $C_{24}H_{23}NO$ (peso molecolare = 341,5).

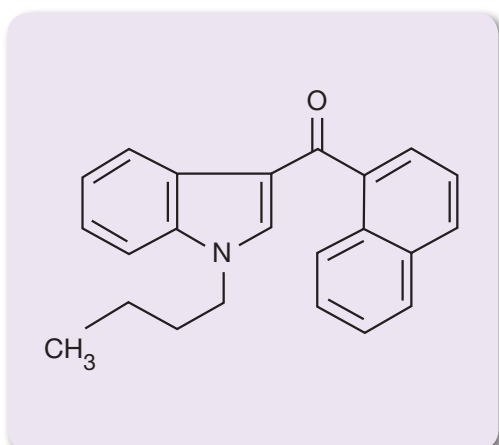
Nome sistematico: JWH-018 [(naftalen-1-il)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanone].

Numero di registro CAS: 209414-07-3.

Punto di fusione: 49-54°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: JWH-073.

Formula Molecolare: $C_{23}H_{21}NO$ (peso molecolare = 327,4).

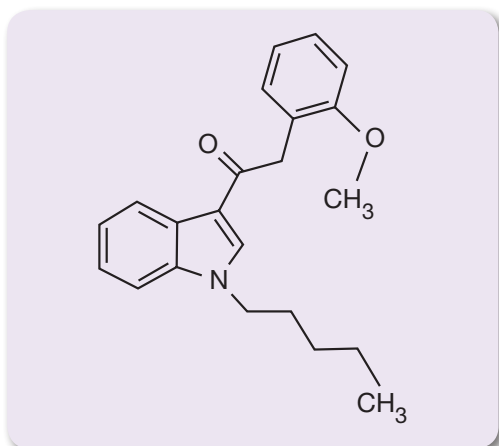
Nome sistematico: JWH-073 [(naftalen-1-il)(1-butil-1H-indol-3-il)metanone].

Numero di registro CAS: 208987-07-3.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: JWH-250.

Formula Molecolare: $C_{22}H_{25}NO_2$ (peso molecolare = 335,4).

Nome sistematico: non sono presenti in letteratura dati relativi al nome sistematico.

Numero di registro CAS: non è presente in letteratura il numero di registro CAS .

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

1.2 Stato fisico

Le molecole dei cannabinoidi sintetici possono trovarsi allo stato solido o oleoso. Le miscele di erbe che vengono vendute per essere fumate sono solitamente preparate in bustine di alluminio contenenti circa 3 g di materiale essiccato cui vengono addizionati uno o più cannabinoidi sintetici. Si presume che il cannabinoide sintetico sia aggiunto alla miscela di erbe mediante un processo di vaporizzazione. Spesso sulla confezione viene dichiarato un contenuto diverso rispetto a quello poi realmente presente nella miscela: molte erbe, infatti, sono del tutto assenti mentre è presente il cannabinoide sintetico non dichiarato in etichetta. Inoltre, spesso è possibile rilevare la presenza di elevate quantità di tocoferolo (vitamina E), probabilmente utilizzato per mascherare e rendere difficile l'individuazione dei cannabinoidi sintetici.

1.3. Sintesi e precursori chimici

Alcuni cannabinoidi di sintesi sono direttamente reperibili sul mercato. Per molti altri invece, è possibile reperire le metodiche di sintesi poiché oggetto di pubblicazione, mentre i loro precursori chimici possono essere acquistati presso i rivenditori specializzati. Altre molecole, invece, sono più difficili da reperire. Ad esempio la sintesi dei naftoilindoli a partire dai precursori richiede molti passaggi, mentre la preparazione dei dibenzopirani è complicata dal fatto che dopo la loro sintesi si rende necessaria la successiva separazione dei due enantiomeri dalla miscela racemica.

2. FARMACOLOGIA

Gli agonisti dei recettori cannabinoidi, interagendo a livello cerebrale con i recettori di tipo CB1, mimano gli effetti del THC e dell'anandamide. Studi *in vitro* hanno dimostrato come i cannabinoidi sintetici abbiano maggiore affinità (espressa come K_i) per questi recettori rispetto al THC. Tutti i cannabinoidi sintetici identificati nelle miscele di erbe analizzate hanno, come il THC ($K_i = 10.2$ nM), elevata affinità per i recettori CB1. La molecola nota come HU-210 ha un valore del K_i particolarmente basso (0.06 nM): essa si lega ai recettori CB1 con una forza di 100 volte maggiore rispetto al THC. In realtà, le conoscenze sulla farmacologia e tossicologia dei cannabinoidi di sintesi sono scarse: pochi sono infatti i lavori pubblicati che riguardano l'essere umano e ciò rende il consumo di tali molecole potenzialmente molto dannoso. Ad esempio, è stato ipotizzato che il JWH-018, a causa delle sue caratteristiche strutturali, possa possedere proprietà carcinogeniche. È possibile inoltre che, oltre alla forza di legame con i recettori CB e dunque alla potente azione sul sistema nervoso centrale, alcuni cannabinoidi di sintesi abbiano una emivita particolarmente lunga, il che potrebbe condurre ad un prolungato effetto psicoattivo⁽¹⁶⁾. Inoltre, è presumibile una elevata variabilità nel contenuto in cannabinoidi tra i vari lotti di miscele da fumare (sia in termini di sostanze presenti che in termini di quantità).

3. ANALISI

I cannabinoidi sintetici sono identificabili utilizzando la cromatografia liquida o gassosa accoppiata alla spettrometria di massa. Attualmente, esiste in letteratura un solo studio analitico che identifica i cannabinoidi JWH-018, e CP 47,497 all'interno di alcuni prodotti di marchio Spice⁽¹⁸⁾, e una metodica analitica per la determinazione del JWH-18 nel siero di due assuntori⁽²⁰⁾.

4. LEGISLAZIONE

Nessuno dei cannabinoidi sintetici è sottoposto a controllo internazionale in virtù delle convenzioni per il controllo delle sostanze stupefacenti delle Nazioni Unite, sebbene in alcuni Stati membri della Unione Europea il JWH-018, il JWH-073, l'HU-210, ed il CP 47,497 (assieme ai suoi omologhi C6, C8 e C9) sono stati inseriti nelle liste di sostanze sottoposte a controllo. In Polonia, il JWH-018 ed alcuni componenti delle Spice (*Leonotis leonorus* e *Nymphaea caerulea*) sono sostanze sottoposte a controllo. In Germania, con un provvedimento urgente la JWH-018 ed il CP 47, 497 sono stati inseriti nelle Tabelle della Legge sulle sostanze d'abuso. In Austria, Estonia e Francia il JWH-018, l'HU-210, e il CP 47,497 sono stati recentemente inclusi nella lista di sostanze psicotrope soggette ai controlli di legge. In Svezia e Lituania, in aggiunta alle sopracitate, anche il JWH-073 viene classificato come narcotico. Il Lussemburgo sembra avere adottato un approccio analogo facendo riferimento agli "agonisti sintetici dei recettori dei cannabinoidi". Il Regno Unito ha adottato definizioni generiche e prevede di introdurre misure di controllo per una vasta gamma di cannabinoidi sintetici. Anche altri Stati membri stanno prendendo in considerazione l'ipotesi di introdurre analoghe misure di controllo.

In data 7 aprile 2010 in Italia il Ministro della Salute ha emanato, d'intesa con il Dipartimento Politiche Antidroga presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri, un'Ordinanza che prevede il divieto di fabbricazione, importazione, immissione sul mercato e commercio (compresa la vendita on-line) dei prodotti denominati "Spice" e relative presentazioni commerciali, venduti come miscele aromatizzanti e profumatori di ambiente. Il Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida per le Droghe, coordinato dal Dipartimento Politiche Antidroga, ha riferito di recenti casi di intossicazione acuta probabilmente attribuibili all'assunzione di tali prodotti. Contestualmente all'Ordinanza di divieto, sono state avviate le procedure per l'immissione dei cannabinoidi sintetici in questione nella Tabella delle sostanze stupefacenti così come previsto dall'Articolo 13 del DPR 309/90 del 1990 e successive modificazioni e integrazioni.

In conclusione, per quanto riguarda le Spice esiste una carenza di informazioni circa la loro completa composizione chimica e, nel complesso, poco si sa circa la farmacologia e tossicologia delle piante miscelate nei prodotti Spice. Perciò, non è possibile al momento trarre considerazioni definitive circa il grado di pericolosità per la salute pubblica derivante dal consumo di questi prodotti.

C'è anche incertezza sul reale contenuto di questi prodotti, dal momento che alcuni degli ingredienti elencati sulle etichette non sono poi effettivamente presenti nei prodotti Spice, che invece contengono, talvolta, sostanze non segnalate. È attualmente accettato dalla comunità scientifica il fatto che gli effetti farmacologici e psicologici descritti dagli utilizzatori delle Spice in alcuni casi siano riferibili all'aggiunta dei cannabinoidi sintetici, di fatto non riportati sull'etichetta. Ciò solleva il dubbio che ci possa essere una deliberata strategia di marketing nel rappresentare questo prodotto come "naturale" e dunque un tentativo di ingannare il consumatore con una falsa presentazione del prodotto.

Nel rispondere alle preoccupazioni circa i potenziali danni alla salute provocati dal consumo delle Spice, Austria, Germania, Francia, Lussemburgo, Polonia e Svezia e recentemente anche l'Italia hanno intrapreso azioni legali per vietare o controllare i prodotti Spice e loro simili. Altri Stati membri stanno valutando se intraprendere azioni restrittive nei confronti delle Spice.

Bibliografia

1. AUNG MM, GRIFFIN G, HUFFMAN JW, WU M, KEEL C, YANG B, SHOWALTER VM, ABOOD ME, MARTIN BR. Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB(1) and CB(2) receptor binding. *Drug Alcohol Depend.* 2000; 60: 133-40.
2. EMCDDA. Understanding the 'Spice' phenomenon, Thematic papers, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2009). http://www.drugsandalcohol.ie/12597/1/Understanding_the_Spice_phenomenon.pdf
3. MECHOULAM R, FEIGENBAUM JJ, LANDER N, SEGAL M, JÄRBE TU, HILTUNEN AJ, CONSROE P. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia* 1988; 44: 762-764.
4. GLASS M, NORTHUP JK. Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol Pharmacol.* 1999; 56: 1362-1369.
5. OTTANI A, GIULIANI D. HU 210: a potent tool for investigations of the cannabinoid system. *CNS Drug Reviews* 2001; 7: 131-145.
6. JIANG W, ZHANG Y, XIAO L, VAN CLEEMPUT J, JI SP, BAI G, ZHANG X. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects', *J Clin Invest.* 2005; 115: 3104-3116.
7. PERTWEE RG. The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *AAPS J.* 2005; 24; 7: E625-54.
8. HUFFMAN JW, THOMPSON AL, WILEY JL, MARTIN BR. Synthesis and pharmacology of 1-Deoxy Analogs of CP-47,497 and CP-55,940', *Bioorg Med Chem.* 2008; 16: 322-335.
9. COMPTON DR, JOHNSON MR, MELVIN LS, MARTIN BR. Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992; 260: 201-209.
10. COMPTON DR, RICE KC, DE COSTA BR, RAZDAN RK, MELVIN LS, JOHNSON MR, MARTIN BR. Cannabinoid structure-activity relationships: correlation of receptor binding and in vivo activities. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993; 26: 218-226.
11. WEISSMAN A, MILNE GM, MELVIN LS JR. Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol. *J Pharmacol Exp Ther.* 1982; 223: 516-523.
12. HUFFMAN JW, DUNCAN SG. Synthesis and pharmacology of the 1',2'-dimethylheptyl- Δ^8 -THC isomers: exceptionally potent cannabinoids. *Bioorg Med Chem Lett.* 1997; 7: 2799-2804.
13. HUFFMAN JW, SZKLENNIK PV, ALMOND A, BUSHELL K, SELLEY DE, HE H, CASSIDY MP, WILEY JL, MARTIN BR. (2005), '1-Pentyl-3-phenylacetylindoles: a new class of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005; 15: 4110-4113.
14. HUFFMAN JW. Cannabimimetic indoles, pyrroles, and indenes: structure-activity relationships and receptor interactions. in Reggio, P. H. (ed.), *The cannabinoid receptors*, Humana Press, Totowa, NJ (2009).
15. ZIMMERMANN US, WINKELMANN PR, PILHATSCH M, NEES JA, SPANAGEL R, SCHULZ K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "Spice Gold". *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106: 464-467.
16. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>
17. HOWLETT AC, BARTH F, BONNER TI, CABRAL G, CASELLAS P, DEVANE WA, FELDER CC, HERKENHAM M, MACKIE K, MARTIN BR, MECHOULAM R, PERTWEE RG. International union of pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002; 54: 161-202.
18. AUWÄRTER V, DRESEN S, WEINMANN W, MÜLLER M, PÜTZ M, FERREIRÓS N. Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom.* 2009; 44: 832-837.
19. HUFFMAN JW, MABON R, WU MJ, LU J, HART R, HURST DP, REGGIO PH, WILEY JL, MARTIN BR. 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB1 cannabinoid receptor. *Bioorg Med Chem.* 2003; 11: 539-549.
20. TESKE J, WELLER JP, FIEGUTH A, ROTHÄMEL T, SCHULZ Y, TRÖGER HD. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 Mar 18. [Epub ahead of print].

Canavalia maritima

(fagiolo da spiaggia)



Nome: *Canavalia maritima* (sin. *Canavalia rosea*)

Famiglia: Fabaceae

Genere: *Canavalia*

Specie: *Canavalia maritima*

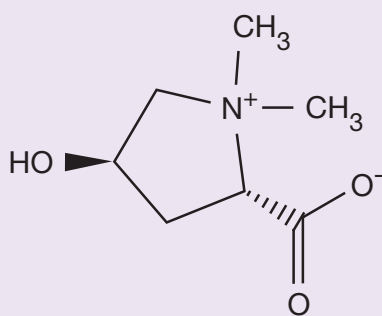
Sinonimi: bay bean, beach-bean, jackbean, maunaloa, puakauhi, wonderbean, briol de playa

Provenienza: diffusa sulle coste sabbiose delle regioni tropicali del continente asiatico, africano e americano

Principi attivi: l-betoncina, medicarpina

La *Canavalia maritima* è una pianta perenne, erbacea, capace di resistere alle condizioni di siccità caratteristiche delle coste tropicali. La betonicina è stata isolata dalla *Canavalia maritima*, ma non ci sono evidenze che questo composto abbia attività allucinogena. Inoltre la pianta possiede una serie di componenti proteici, tra cui una lectina specifica isolata dai semi della pianta ⁽¹⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi ^(2,3)



Nome: l-betoncina.

Formula Molecolare: $C_7H_{13}NO^3$ (peso molecolare = 159,18).

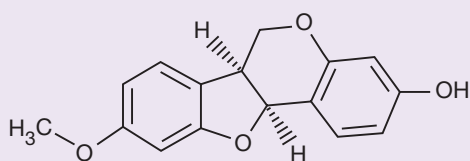
Nome sistematico: (2S-trans)-2-carbossilato-4-idrossi-1,1-dimetilpirrolidinio

Numero di registro CAS: 515-25-3.

Punto di fusione: 246-248°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: solubile in acqua o alcol caldo, leggermente solubile in alcol freddo; praticamente insolubile in benzene, etere, cloroformi.



Nome: medicarpina.

Formula Molecolare: $C_{16}H_{14}O_4$ (peso molecolare = 278,26).

Nome sistematico: (6aR-cis)-6a,11a-diidro-9-metossi-6H-benzofuro (3,2-c)(1)benzopiran-3-olo.

Numero di registro CAS: 32383-76-9.

Punto di fusione: 128°C.

UVmax: 207, 282, 287 e 310 nm.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Uso storico

La storia della *Canavalia maritima* può essere fatta risalire al XVII secolo quando venne descritta come fonte di cibo per l'esploratore britannico capitano James Cook e il suo equipaggio durante il giro del mondo intrapreso tra il 1768 ed il 1771⁽¹⁾.

Non vi è alcuna traccia del suo impiego come allucinogeno nei riti sacri delle società primitive, anche se i semi sono stati trovati in tombe messicane (in Oaxaca e in Yucatan) e in Perù in siti datati tra il 300 avanti Cristo e il 900 dopo Cristo⁽⁴⁾.

Uso attuale

Ci sono diversi usi diretti e indiretti della *Canavalia maritima*. I semi sono largamente consumati sia dagli uomini che dagli animali e sono usati come fonte proteica nei paesi dell'Africa occidentale e in Nigeria⁽⁵⁾. I baccelli freschi e i semi (bolliti o arrostiti) sono consumati nel nord dell'Australia. Nella costa indiana della regione del Karnataka, le comunità di pescatori consumano occasionalmente i baccelli freschi così come i fagioli secchi. Le foglie sono usate come cibo per animali quali lepri, conigli e bovini. L'infusione di radice è usata per trattare il dolore, i reumatismi e la lebbra. Il decotto della pianta è usato per il trattamento della tubercolosi. Le foglie contribuiscono ad alleviare il dolore e a promuovere la guarigione delle ustioni. I fiori, sia freschi che secchi, sono utilizzati per guarnire e per insaporire⁽⁶⁾. In Sud America e sulle coste del Golfo del Messico i fagioli di *Canavalia maritima* sono ingeriti e/o fumati con le foglie essiccate come sostituti della marijuana⁽¹⁾. L'interesse del momento è dovuto al fatto che questa pianta viene indicata nelle etichette delle Spice tra i composti vegetali contenuti nella preparazione.

Legislazione

In Italia, né la betonicina, né la medicarpina, l'intera pianta o parti di essa sono sottoposte ad alcun tipo di controllo legislativo. Non si hanno notizie di particolari provvedimenti restrittivi in Europa e negli Stati Uniti a carico della pianta o dei suoi principi attivi.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La lectina, proteina isolata dalla *Canavalia maritima*, ha mostrato un'attività rilassante sulla muscolatura liscia vascolare⁽⁷⁾. La medicarpina inibisce la proliferazione delle cellule HeLa (cellule del carcinoma epiteliale cervicale) e induce apoptosi. Questa osservazione ha aperto interessanti prospettive per ulteriori studi dei composti pterocarpino-simili estratti dalla pianta di *Canavalia maritima* come agenti terapeutici antitumorali⁽⁸⁾.

È stato suggerito che, date le proprietà nutritive dei semi, la *Canavalia maritima* potrebbe essere utile per contrastare il ridotto apporto proteico in soggetti iperlipidemici⁽⁹⁾.

Tossicità

Non ci sono dati relativi alla tossicità dei principi attivi della *Canavalia maritima*.

Effetti avversi

Non ci sono dati relativi agli effetti avversi.

Interazioni farmacologiche

Non sono state riportate interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

Non esistono dati sull'uso in gravidanza o durante l'allattamento.

Determinazioni Analitiche

Non sono riportate metodologie di analisi per la determinazione dei principi attivi della *Canavalia maritima* né su liquidi biologici di assuntori né sulla pianta stessa.

Bibliografia

1. SEENA S, SRIDHAR KR. Nutritional and microbiological features of little known legumes, *Canavalia cathartica* Thouars and *C. maritima* Thouars of the southwest coast of India. *Current Sci.* 2006; 90: 1638-1650.
2. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
3. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 16Th Ed. Merck & Co., Inc. 2006.
4. www.drugs-forum.com/forum/archive/index.php/t-13352.html
5. ABBEY BW, IBEH GO. Functional properties of raw and heat processed brown bean (*Canavalia rosea* DC.) flour. *J Food Sci.* 1987; 52: 406-408.
6. BHAGYA B, SRIDHAR KR. Ethnobiology of coastal sand dune legumes of Southwest coast of India. *IJTK.* 2009; 8: 611-620.
7. GADELHA C, MORENO F, SANTIGADELHA T, CAJAZEIRAS J, MATIAS DA ROCHA B, ASSREUY A, MOTA M, VIEIRA PINTO N, MEIRELES A, BORGES J, FREITAS B, CANDURI F, SOUZA E, DELATORRE P, CRIDDLE D, FILGUEIRA DE AZEVEDO W, CAVADA B. Native crystal structure of a oxide-releasing lectin from seeds of *Canavalia maritima*. *J Struct Biol.* 2005; 152: 185-194.
8. XU MJ, HUANG XP, LI M, SUN W, CUI JR, LIN WH. Cytotoxic and proapoptotic activities of medicarpin from *Canavalia maritima* (Aubl.) via the suppression of NF κ B activation in HeLa cells. *J Chinese Pharm Sci.* 2009; 18: 331-336.
9. BHAGYA B, SRIDHAR KR, RAVIRAJA NS, YOUNG CC, ARUN AB. Nutritional and biological qualities of the ripened beans of *Canavalia maritima* from the coastal sand dunes of India. *C R Biol.* 2009; 332: 25-33.

Leonotis leonurus

(lion's tail)



Nome: *Leonotis leonurus*

Famiglia: *Lamiaceae*

Genere: *Leonotis*

Specie: *Leonotis leonurus*

Sinonimi: wild dagga, coda di leone

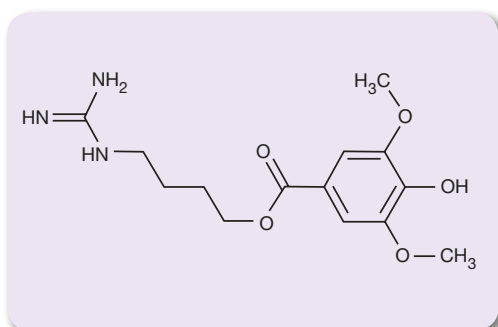
Provenienza: nativa delle zone dell'Africa del Sud

Principi attivi: leonurina, marrubiina

Il *Leonotis leonurus* appartiene alla famiglia delle Lamiaceae ed è possibile trovarlo come coltivazione spontanea in gran parte del Sud dell'Africa. È un arbusto caratterizzato da un forte odore che cresce da 2 a 5 metri di altezza⁽¹⁾. Il genere *Leonotis*, frequentemente associato alla *Cannabis* a causa del termine africano dagga, è spesso catalogato come blando narcotico e allucinogeno, sebbene tali proprietà sembrino piuttosto insignificanti⁽²⁾.

Il *Leonotis leonurus* contiene diterpenoidi tipo laudano (la marrubiina), tannini, chinoni, saponine, alcaloidi (leonurina)^(1,4) e steroidi triterpenici⁽¹⁾. Il precursore della marrubiina, la premarrubiina, non è stato trovato⁽³⁾, mentre sono presenti oli volatili (0,15-0,18%) responsabili del profumo particolare e dei "vapori nauseabondi" che emanano le foglie secche quando sono fumate⁽⁵⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi^(6,7)



Nome: leonurina.

Formula Molecolare: C₁₄H₂₁N₃O₅ (peso molecolare = 311,3).

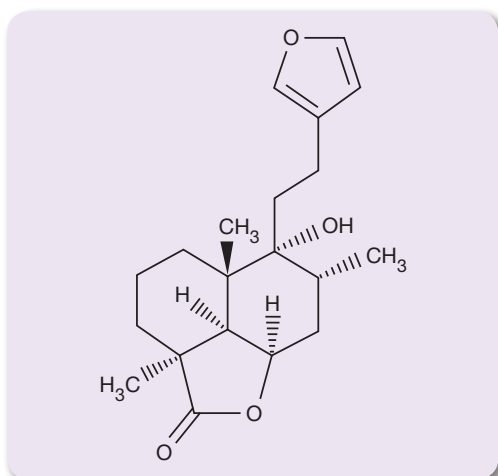
Nome sistematico: 4-(diaminometilideneamino)butil-4-idrossi-3,5-dimetossibenzoato.

Numero di registro CAS: 24697-74-3.

Punto di fusione: 193-194°C (forma idrocloridrica monoidrata).

UVmax: 265, 343 nm.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: marrubiina.

Formula Molecolare: C₂₀H₂₈O₄ (peso molecolare = 332,4).

Nome sistematico: 2H-nafto(1,8-bc)furan-2-one,6-(2-(3-furanil)etil)decaidro-6-idrossi-2a,5a,7-trimetil-,(2aS-(2a-α, 5a-β, 6α, 7α, 8a-α, 8b-α)).

Numero di registro CAS: 465-92-9.

Punto di fusione: 159-162°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Uso storico

La letteratura riporta svariati esempi di utilizzo del *Leonotis leonurus* tra le popolazioni africane nell'ambito della medicina tradizionale⁽⁸⁾. Gli steli, le foglie e fiori sono le principali parti utilizzate^(9,10). Tra gli Zulu, l'infuso di foglie pestate in acqua fredda viene colato attraverso le narici per alleviare il mal di testa febbrile. Infusi preparati miscelando in acqua calda le radici di *Leonotis leonurus* con radici o polpa di frutta verde di *Strychnos spinosa* e altre piante sono utilizzati come emetici per i morsi di serpente⁽¹¹⁾. Le foglie di *Leonotis leonurus* sono tradizionalmente fumate per alleviare gli attacchi epilettici^(1,3).

Uso attuale

Infusi e decotti di foglie e steli, tinture ottenute dai fiori del *Leonotis leonurus* sono usati nel trattamento della tosse, raffreddamenti, influenza, bronchiti, ipertensione e mal di testa⁽³⁾. I decotti sono applicati esternamente per il trattamento di eczemi, malattie della pelle, prurito e crampi muscolari⁽³⁾. Alcuni considerano l'arbusto un debole stupefacente e con effetti sedativi di scarso valore terapeutico⁽¹¹⁾.

Il prodotto viene pubblicizzato su Internet come un sostituto della cannabis⁽¹²⁾. Quando le foglie sono fumate, gli utenti riportano commenti negativi sul sapore aspro del fumo. Gli effetti collaterali si riducono quando si fumano i fiori⁽¹³⁾. Dopo una dose moderata di materiale fogliare (3-4 grammi), gli utenti riportano stordimento, vertigini, lieve euforia e riduzione dello stress. Effetti analoghi si ottengono con dosi minori di fiori secchi. Dosi più elevate di materiale fogliare (8 grammi o più) possono indurre lievi visioni uditive e/o allucinazioni ed un aumento dell'euforia⁽¹³⁾.

Legislazione

In Italia, né la leonurina, né la marrubiina o la pianta stessa sono sottoposte ad alcun tipo di controllo legislativo. Non si hanno notizie di particolari provvedimenti restrittivi in Europa e negli Stati Uniti a carico della pianta o dei suoi principi attivi.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Sebbene il meccanismo dell'azione farmacologica dei diterpenoidi (marrubiina) resta sconosciuto⁽¹⁴⁾, composti simili che si trovano nel *Marrubium vulgare* sono stati utilizzati in fitomedicina per il trattamento della tosse umida e malattie bronchiali⁽¹⁵⁾.

L'attività anticonvulsivante di un estratto acquoso delle foglie secche di *Leonotis leonurus* è stata dimostrata *in vivo* nel topo. L'attività sembra svolgersi attraverso un meccanismo non-specifico, agendo sia sul sistema gabaergico che glutamatergico. Allo stato attuale delle conoscenze sui componenti chimici degli estratti di questa pianta, non è possibile attribuire con certezza l'effetto anticonvulsivante a uno o più principi attivi tra quelli individuati nell'estratto acquoso⁽³⁾.

È stata anche studiata l'attività antinocicettiva, antinfiammatoria e ipoglicemizzante, dopo somministrazione intraperitoneale nel topo, di 50-800 mg/kg di estratto acquoso delle foglie di *Leonotis leonurus*. I risultati di questo studio sperimentale su animali indicano che l'estratto possiede tutte le suddette attività e, quindi, supportano le credenze farmacologiche che suggerivano l'uso della pianta nella gestione e/o controllo del dolore, nelle malattie infiammatorie articolari, e in altre condizioni infiammatorie, come pure l'uso della pianta, negli adulti, nell'insorgenza del diabete mellito di tipo II⁽¹⁶⁾.

Gli estratti acquosi di foglie di *Leonotis leonurus* hanno mostrato possedere attività ipotensiva⁽¹⁷⁾ e antielmintica⁽¹⁸⁾.

Estratti di radici delle piante sono stati studiati nel ratto, sia *in vitro* (attività stimolante uterino) che *in vivo* (effetti anti-impianto), per gli effetti che influenzano negativamente la fertilità. Una debole attività uterino stimolante è stata dimostrata per gli estratti etanolicci, ma non per gli estratti acquosi o estratti di *n*-butanolo. Una attività anti-impianto è stata dimostrata sia per gli estratti in *n*-butanolo che per gli estratti in alcol etilico, ma non per gli estratti acquosi⁽¹⁹⁾.

Tossicità

Diminuzione della frequenza respiratoria, riduzione dell'attività motoria, perdita del riflesso di raddrizzamento e atassia sono stati osservati nei ratti dopo somministrazione di dosi elevate di estratto acquoso di *Leonotis leonurus* (1600 e 3200 mg/kg). Alla dose di 3200 mg/kg si è osservata la morte in alcuni animali. I sintomi osservati prima della morte sono stati insufficienza respiratoria, convulsioni, paralisi dei muscoli scheletrici e coma. Pertanto questo estratto dovrebbe essere

utilizzato con cautela se non del tutto evitato a dosi superiori a 3200 mg/kg⁽¹⁾. Dopo somministrazione orale sub-acuta (400 e 800 mg/kg) l'estratto non causa alcun significativo cambiamento dei parametri ematologici. A dosi di 1600 mg/kg, invece, provoca una significativa diminuzione dei livelli dei globuli rossi, dell'ematocrito, nella concentrazione dell'emoglobina, delle piastrine, così come dei globuli bianchi. La riduzione di questi parametri negli animali da laboratorio suggerisce che l'uso di questa pianta può causare anemia; la somministrazione a dosi di 1600 mg/kg o l'uso prolungato con dosi anche inferiori potrebbe non essere sicuro⁽¹⁾.

Non sono presenti in letteratura dati di tossicità acuta relativi alla marrubiina e alla leonurina.

Effetti avversi

Non ci sono dati relativi attivi agli effetti avversi.

Interazioni farmacologiche

Non sono riportate possibili interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

Si sconsiglia la somministrazione della pianta a donne in gravidanza o in allattamento.

Determinazioni Analitiche

Non sono riportate metodologie di analisi per la determinazione dei principi attivi del *Leonotis leonurus* né su liquidi biologici di assuntori né sulla pianta stessa.

Bibliografia

1. MAPHOSA V, MASIKA PJ, ADEAPO AA. Safety evaluation of the aqueous extract of *Leonotis leonurus* shoots in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2008; 27: 837-843.
2. ASCENSÃO L, MARQUES N, PAIS MS. Peltate glandular trichomes of *Leonotis leonurus* leaves - ultrastructure and histochemical characterization of secretions. *Int J Plant Sci*. 1997; 158: 249-258.
3. BIENVENU, E., AMABEOKU, G.J., EAGLES, P., SCOTT, G. AND E.P. Anticonvulsant activity of aqueous extract of *Leonotis leonurus*. *Phytomedicine*. 2002; 217: 217-223.
4. AUWÄRTER V, DRESEN S, WEINMANN W, MÜLLER M, PÜTZ M, FERREIRÓS N. 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs?. *J Mass Spectrom*. 2009; 44: 832-837.
5. WATT JM, BREYER-BRANDWIJK MG. *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*. [2nd Edition] 1962 London: Livingstone.
6. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
7. THE MERCK INDEX *An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 16th Ed. Merck & Co., Inc. 2006.
8. HUTCHINGS A, SCOTT AH, LEWIS G, CUNNINGHAM A. *Zulu Medicinal Plants: An Inventory*. University of Natal Press; 1996, pp 195-196.
9. VAN WYK, B, VAN OUDSHOORN B, GERICKE N. *Medicinal Plants of South Africa*. Pretoria: 2002 Briza Publications.
10. VAN WYK B, GERICKE, N. *Peoples Plants - a guide to useful plants of South Africa*. Pretoria: 2003 Briza Publications.
11. <http://www.bolokids.com/2007/0433.htm>.
12. http://en.wikipedia.org/wiki/Leonotis_leonurus.
13. http://www.erowid.org/experiences/subs/exp_Leonotis_Leonurus.shtml.
14. VAN WYK BE, VAN OUDTSHOORN B, GERICKE N. *Medicinal plants of South Africa*, 2nd ed. Pretoria 2000 Briza Publications.
15. MARTINDALE: *The complete drug reference*. [34th Edition] (<https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/login.htm?uri=http%3A%2F%2Fwww.medicinescomplete.com%2Fmc%2Fmartindale%2Fcurrent%2F>).
16. OJEWOLE JAO. Antinociceptive, anti-inflammatory and antidiabetic effects of *Leonotis leonurus* (L.) R. Br. [Lamiaceae] leaf aqueous extract in mice and rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005; 27: 257-264.
17. OJEWOLE JAO. Hypotensive effects of *Leonotis leonurus* aqueous extract in rats. *Am J Hypertension*. 2003; 16: P-2.
18. MAPHOSA V, MASIKA PJ, BIZIMENYERA ES, ELOFF JN. In-vitro anthelmintic activity of crude aqueous extracts of *Aloe ferox*, *Leonotis leonurus* and *Elephantorrhiza elephantina* against *Haemonchus contortus*. *Trop Anim Health Prod*. 2009 Aug 20 [Epub ahead of print].
19. DESTA B. Ethiopian traditional herbal drugs. Part III: anti-fertility activity of 70 medicinal plants. *J Ethnopharm*. 1994; 44: 199-209.

Leonurus sibiricus

(honeyweed)



Nome: *Leonurus sibiricus*

Famiglia: *Lamiaceae*

Genere: *Leonurus*

Specie: *Leonurus sibiricus*

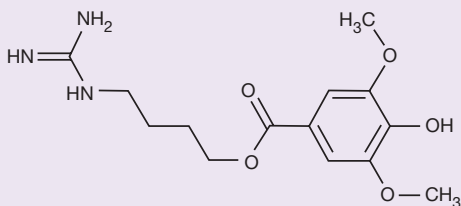
Sinonimi: honeyweed, siberian motherwort, marihuanilla, I mu tsao, kacangma

Provenienza: nativa dell'Europa centrale e dell'Asia sud-occidentale, tra cui la Cina, la Mongolia e la Russia

Principi attivi: leonurina, stachidrina, leosibirina, isoleosibirina, leosibiricina

Il *Leonurus sibiricus* è una pianta erbacea attualmente diffusa in molte parti del mondo, principalmente nel Nord America⁽¹⁾. La pianta contiene alcaloidi^(2,3), flavonoidi iridoidi, glicosidi fenilpropanoidi⁽⁴⁾ e diversi diterpenoidi⁽⁴⁻⁶⁾. La pianta contiene, inoltre, acidi grassi (0,5%), una resina (0,37%) e acido resinico (0,83%)⁽⁷⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi^(5,8,9)



Nome: leonurina.

Formula Molecolare: $C_{14}H_{21}N_3O_5$ (peso molecolare = 311,3).

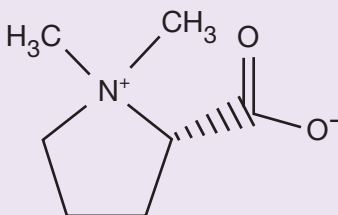
Nome sistematico: 4-(diaminometilideneamino)butil-4-idrossi-3,5-dimetossibenzoato.

Numero di registro CAS: 24697-74-3.

Punto di fusione: 193-194°C (forma idrocloridrica monoidrata).

UVmax: 265, 343 nm.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: stachidrina.

Formula Molecolare: $C_7H_{13}NO_2$ (peso molecolare = 143,2).

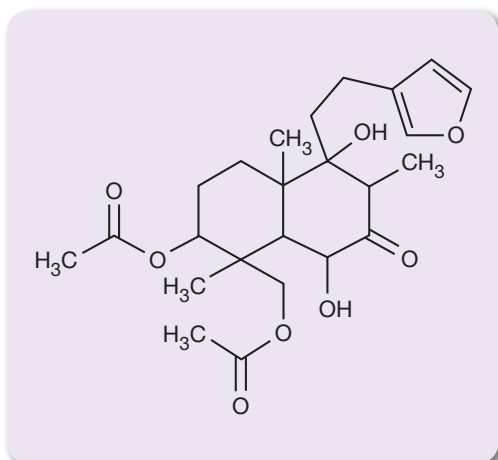
Nome sistematico: (S)-2-carbossilato-1,1-dimetilpirrolidinio.

Numero di registro CAS: 471-87-4.

Punto di fusione: 235°C (forma anidra).

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: la forma monoidrata risulta solubile in acqua, alcol ed acidi diluiti. Praticamente insolubile in etere e cloroformio.



Nome: leosiberina.

Formula Molecolare: $C_{24}H_{34}O_8$ (peso molecolare = 450,5).

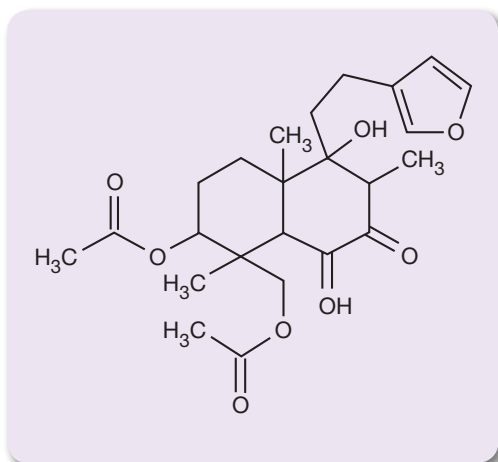
Nome sistematico: 3 β ,19-diacetossi-15,16-epossi-6 β ,9 α -diidrossi-labda-13(16),14-dien-7-one.

Numero di registro CAS: non è presente in letteratura il numero di registro CAS di questo composto.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: isoleosiberina.

Formula Molecolare: $C_{24}H_{34}O_8$ (peso molecolare = 450,5).

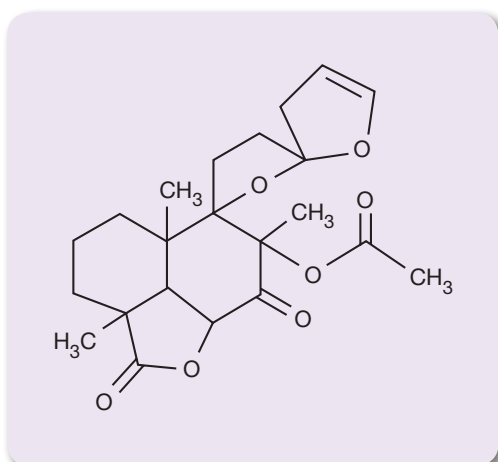
Nome sistematico: 3 β ,19-diacetossi-15,16-epossi-7,9 α -diidrossi-labda-13(16),14-dien-6-one.

Numero di registro CAS: non è presente in letteratura il numero di registro CAS di questo composto.

Punto di fusione: 235°C (forma anidra).

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: leosibericina.

Formula Molecolare: $C_{22}H_{28}O_7$ (peso molecolare = 404,4).

Nome sistematico: 8-acetossi-9 α ,13,15,16-dieposs-7-chetolabda-14-en-19,6 β -olide.

Numero di registro CAS: 471-87-4.

Punto di fusione: 235°C (forma anidra).

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Uso storico

Le foglie del *Leonorus sibiricus* sono tradizionalmente raccolte quando la pianta è in fiore, essiccate e affumicate. Sembra che abbiano un effetto leggermente stupefacente e cannabis-simile e notizie aneddotiche sostengono che gli indiani del Nord America la usassero nei secoli passati come un aiuto nel lavoro ⁽¹⁰⁾.

Uso attuale

La pianta è uno stimolante delle vie respiratorie ed ha effetto sulle terminazioni motorie: le sue radici e le sue foglie sono utilizzate come febbrifugo sebbene le foglie siano la causa di contrazioni uterine ⁽¹¹⁾. Nella medicina cinese i semi sono considerati afrodisiaci e la pianta essiccata viene prescritta come tonico e per porre rimedio a patologie puerperali e mestruali ⁽¹²⁾.

Nella medicina tradizionale, le foglie sono utilizzate nel reumatismo cronico; il loro succo è antibatterico e ampiamente applicato nei casi di psoriasi, scabbia ed eruzioni cutanee croniche. Esso viene utilizzato anche per alleviare il dolore mestruale e l'eccessivo sanguinamento⁽¹³⁾.

Il *Leonurus sibiricus* (kacangma), a causa del suo odore e sapore, è largamente usato come ingrediente in cucina⁽¹⁴⁾. A scopo ricreazionale, l'erba e i fiori sono essiccati o estratti per farne una resina che può essere fumata. I consumatori riportano effetti in qualche modo paragonabili alla cannabis⁽¹⁵⁾.

Legislazione

In Italia nessuno dei principi attivi del *Leonurus sibiricus* né l'intera pianta o parti di essa sono sottoposte ad alcun tipo di controllo legislativo. Non si hanno notizie di particolari provvedimenti restrittivi in Europa e negli Stati Uniti a carico della pianta o dei suoi principi attivi.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che il decotto di prodotti contenenti *Leonurus sibiricus* stimola il recettore H1 per l'istamina ed α -adrenergico dell'utero di topo⁽¹⁶⁾. La leonurina mostra un effetto uterotonico già ad una concentrazione di 0,4 $\mu\text{g/ml}$ ⁽³⁾.

L'estratto metanolico di parti aeree di *Leonurus sibiricus*, iniettato nei ratti per via intraperitoneale, alla dose di 250 e 500 mg/kg, produce un significativo effetto analgesico. Inoltre, quando somministrato per via orale alla dose di 200 e 400 mg/kg, possiede attività anti-infiammatoria⁽¹⁷⁾.

Estratti di *Leonurus sibiricus* con diversi tipi di solvente (tetracloruro di carbonio, cloroformio, acetone e metanolo) sono stati studiati per la loro attività antibatterica. Gli estratti in tetracloruro di carbonio e in cloroformio hanno attività antibatterica ad ampio spettro⁽¹⁸⁾.

Tossicità

La tossicità del *Leonurus sibiricus* (kacangma) è stata valutata nutrendo maschi e femmine di ratto con kacangma nel quantitativo di 0,5 (dose basso dosaggio), 5 (dosaggio medio) e 25 (alto dosaggio) g/kg di peso corporeo⁽¹⁹⁾. Il dosaggio di 0,5 g/kg corrisponde a quello dei componenti attivi (leonurina e stachidrina) presenti nella specie *Leonurus sibiricus* e contenuti nei rimedi omeopatici⁽³⁾. I prodotti a base di *Leonurus sibiricus* non hanno mostrato alcuna tossicità acuta evidente, e anche a dosi elevate, non hanno causato la morte nei ratti. Nel corso della valutazione della tossicità sub-cronica, sono state osservate alterazioni del peso corporeo, del peso degli organi e dei parametri del profilo lipidico, ma queste alterazioni non hanno mostrato rilevanza tossicologica. Tuttavia, a dosi più elevate nei ratti si è osservata una lieve anemia caratterizzata da diminuzione dell'emoglobina, dei globuli rossi e dell'ematocrito.

Effetti avversi

Non ci sono dati relativi alla tossicità dei principi attivi.

Interazioni farmacologiche

Non sono riportate possibili interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

La pianta stimola le contrazioni uterine e pertanto non dovrebbe essere utilizzata durante la gravidanza⁽⁷⁾.

Determinazioni Analitiche

Non è presente in letteratura una metodologia per l'analisi quali-quantitativa dei principi attivi nel *Leonurus sibiricus* né su liquidi biologici di assuntori né sulla pianta stessa.

Bibliografia

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Leonurus_sibiricus.
2. HSU W. Chemical studies on the chinese drug, I-mu ts'ao. I. the structure of alkaloids A. *Sci sinica*. 1962; 9: 1341-1352.
3. YEUNG HW, KONG YC, LAY WP, CHENG KF. The structure and biological effects of leonurine. A uteronic principle from the chinese drug, I-mu Ts'ao. *Planta med*. 1977; 31: 51-56.
4. MOON HT, JIN Q, SHIN JE, CHOI EJ, HAN HK, KIM YS, WOO ER. Bis-spirolabdane-Type Diterpenoids from *Leonurus sibiricus*. *J Nat Prod*. 2010 (in press).
5. SAVONA G, PIOZZI F, BRUNO M, RODRIGUEZ B. Diterpenoids from *Leonurus sibiricus*. *Phytochem*. 1982; 21: 2699-2701.
6. SATHOS M, SATHOS Y, ISOBE K, FUJIMOTO Y. Studies on the constituents of *Leonurus sibiricus*. *Chem Pharm Bull*. 2003; 51: 341-342.
7. KHARE CP. *Indian Herbal Remedies: Rational Western Therapy, Ayurvedic and Other Traditional Usage*. 2003. p 285
8. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14th Ed. Merck & Co., Inc. 2006.
9. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
10. http://wiseplants.com/doku.php?id=siberian_motherwort
11. GHANI A. *Medicinal plants of Bangladesh. Chemical constituents and uses*. Dhaka: Asiatic Society of Bangladesh; 1998. p. 215.
12. KIRTIKAR KR, BASU BD. *Indian Medicinal Plants*, 2nd ed., vol. III. India: International Book Distributors; 1987. p. 2013.
13. ISLAM MA. *Phytochemical and pharmacological screening of Leonurus sibiricus*. B Pharm project report submitted to Pharmacy Discipline. Bangladesh: Khulna University; 2003. p. 14.
14. PIN CH, ABDULLAH A, MURUGAIYAH M. Toxicological Evaluation of Dried Kacangma Herb (*Leonurus sibiricus*) in Rats. *Sains Malaysiana*. 2009; 38: 499-509.
15. http://shaman-australis.com.au/shop/index.php?cPath=21_34_88.
16. SHI M, CHANG L AND HE G. Stimulating action of *Carthamus tinctorius* L. *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels and *Leonurus sibiricus* L. on the uterus. *Chin J Chin Materia Medica* 1995; 20: 173-175.
17. ISLAMA MA, AHMEDA F, DASA AK, BACHAR SC. Analgesic and anti-inflammatory activity of *Leonurus sibiricus*. *Fitoterapia*. 2005; 76: 359-362.
18. AHMED F, ISLAM MA, RAHMAN MM. Antibacterial activity of *Leonurus sibiricus* aerial parts. *Fitoterapia*. 2006; 77: 316-317.
19. PIN CH, ABDULLAH A, MURUGAIYAH M. Toxicological evaluation of dried kacangma herb (*Leonurus sibiricus*) in rats. *Sains Malaysiana*. 2009; 38: 499-509.

Nelumbo nucifera

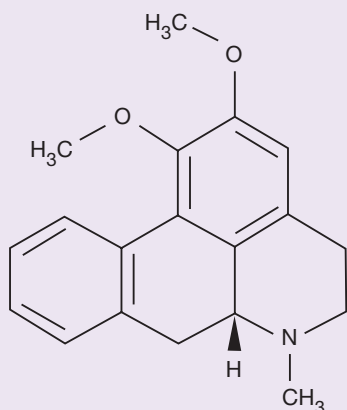
(fior di loto asiatico)



Nome: *Nelumbo nucifera*
Famiglia: *Nelumbonaceae*
Genere: *Nelumbo*
Specie: *Nelumbo nucifera*
Sinonimi: indian lotus, bean of india
Provenienza: Asia, Australia
Principi attivi: nuciferina, quercetina

La *Nelumbo nucifera* è una pianta acquatica, il cui fiore è considerato sacro per l'induismo ed il buddismo. Molto utilizzata in cosmetica per le proprietà astringenti e refrigeranti, la *Nelumbo nucifera*, possiede un'attività simile a quella della *Nymphaea caerulea*.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi ⁽¹⁾



Nome: nuciferina.

Formula Molecolare: $C_{19}H_{21}NO_2$ (peso molecolare = 295.3).

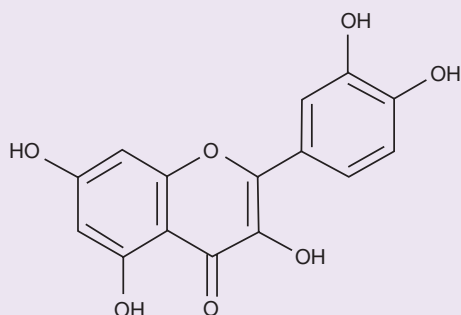
Nome sistematico: 1,2-dimetossi-6a- β -aporfina.

Numero di registro CAS: 475-83-2.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: quercetina.

Formula Molecolare: $C_{15}H_{10}O_7$ (peso molecolare = 295.3).

Nome sistematico: 3,3',4',5,7-pentaidrossiflavone.

Numero di registro CAS: 117-39-5.

Punto di fusione: 316°C.

UVmax: 258, 375 nm.

Solubilità: solubile in acido acetico glaciale, insolubile in acqua.

Uso storico

Non ci sono notizie riguardanti un uso storico della pianta.

Uso attuale

La pianta, conosciuta per le sue proprietà astringenti e diuretiche, viene utilizzata nel trattamento dell'obesità⁽²⁾.

Legislazione

In Italia nè la quercetina, nè la nuciferina, nè l'intera pianta o parti di essa sono sottoposte ad alcun tipo di controllo legislativo. In Europa, la Russia, nell'Aprile 2009, ha proibito l'utilizzo della *Nelumbo nucifera* e dei prodotti che la contengono in miscela, come le Spice. Negli Stati Uniti la pianta non è sottoposta ad alcuna restrizione.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La (-)-nuciferina possiede un profilo farmacologico simile a quello della clorpromazina, sebbene le due molecole siano strutturalmente differenti⁽³⁾. Uno studio effettuato sui roditori (ratto e topo) ha dimostrato come la luciferina (25-50 mg/kg intraperitoneale) produca da moderata a marcata sedazione, ipotermia, ptosi, ridotta motilità ed attivi il comportamento di "grooming" (auto-pulizia con strofinamento). I riflessi rimangono intatti e gli animali rispondono agli stimoli esterni. A dosi elevate (100-150 mg/kg, intraperitoneale) si manifesta catalessi e i ratti mantengono posture scomode artificialmente indotte dall'operatore. Probabilmente la nuciferina agisce bloccando i recettori dopaminergici. È stato infatti dimostrato come la nuciferina sia in grado di inibire la stereotipia indotta dalle amfetamine, che, come è noto, è mediata dalla stimolazione dei recettori dopaminergici⁽⁴⁾.

Per quanto riguarda la quercetina, a essa vengono attribuite attività antinfiammatorie, antiossidanti e protettive nei confronti dei radicali liberi. Una delle attività principali rilevate *in vitro* è quella di inibire le catecol-O-metil-transferasi, cioè enzimi in grado di degradare la noradrenalina; si presume che possa così incrementare la termogenesi e favorire il dimagrimento. Altre proprietà attribuite alla quercetina sono quelle di alleviare i sintomi dell'asma, delle allergie, di prevenire l'ossidazione delle lipoproteine di bassa densità (low-density lipoprotein, LDL) e di abbassare la pressione sanguigna⁽⁵⁾.

Tossicità

Dati relativi alla tossicità acuta della nuciferina⁽⁴⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 289 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della quercetina⁽¹⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 3000 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intravenosa: 18 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 159 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione subcutanea: 97 mg/kg

Nel coniglio - DL50 dopo somministrazione intravenosa: 100 mg/kg

Nel ratto - DL50 dopo somministrazione orale: 161 mg/kg

Effetti avversi

Non sono riportati in letteratura possibili effetti avversi per la nuciferina. Per quanto riguarda la quercetina non è segnalato nessun caso di assunzione per via orale mentre in caso di assunzione per via endovenosa possono comparire nausea, vomito, diaforesi, rossore e dispnea⁽⁵⁾.

Interazioni farmacologiche

Nell'animale, la nuciferina (25 mg/kg intraperitoneale) potenzia marcatamente il sonno indotto dall'esobarbitale (100 mg/kg intraperitoneale), riduce significativamente la mortalità indotta dall'anfetamina (30 mg/kg intraperitoneale), inibisce

totalmente la manifestazione di stereotipie indotte dall'amfetamina ed infine incrementa del 50% il potere anticonvulsivante della difenilidantoina sotto dosata (2.5 mg/kg intraperitoneale) ⁽⁴⁾.

Per quanto riguarda la quercetina l'uso contemporaneo di ibromelaina e di papaina ne aumentano l'assorbimento ⁽⁵⁾.

Effetti in gravidanza

Non esistono dati sull'uso in gravidanza o durante l'allattamento sia per quanto riguarda estratti della pianta che i principi attivi.

Determinazioni Analitiche

Non esistono metodologie di analisi per la determinazione dei principi attivi della *Nelumbo nucifera* su liquidi biologici di assuntori. Esiste invece una metodologia per le analisi della nuciferina negli estratti vegetali di *Nelumbo nucifera*.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi della nuciferina nelle foglie di *Nelumbo nucifera* mediante HPLC-DAD-ESI-MS

(tratto da: LUO X, CHEN B, LIU JJ YAO S. Simultaneous analysis of N-nornuciferine, O-nornuciferine, nuciferine and roemerine in leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn by high-performance liquid chromatography-photodiode array detection-electrospray mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 2005; 538: 129-133) ⁽⁶⁾.

L'analisi viene eseguita su foglie di *Nelumbo nucifera* mediante un cromatografo liquido accoppiato ad un rivelatore spettrofotometrico con fotomoltiplicatore a serie di diodi ed ad uno spettrometro di massa.

Estrazione del campione

1 g di foglie polverizzate viene estratto in doppio con 20 ml di una miscela di alcol metilico e acido cloridrico all'1% (50:50, v/v) mediante sonicazione per 15 minuti. Dopo 5 minuti di centrifuga, il surnatante viene prelevato e portato a 50 ml con la fase mobile. 2 ml di questa soluzione sono filtrati (filtro da 0.45 µm) prima di procedere all'analisi mediante cromatografo liquido.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Shimadzu VP-ODS (150mm x 4,6 mm, 5 µm)

Fase mobile A: trietilamina in soluzione acquosa 0.1%

Fase mobile B: acetonitrile

Modalità di separazione: gradiente (fase mobile B: 0-15 min. 40-80%; 15-20 min. 80-95%; 20-21 min. 95-40%; 21-25 min. 40%).

Flusso di azoto: 5 l/min

Temperatura colonna: 30°C

Temperatura del vaporizzatore: 250°C

Velocità gas solvatazione: 0,8 l/min

Voltaggio del capillare: 3500V

Voltaggio del fragmentor: 20V

Rivelatore 1: spettrofotometro con fotomoltiplicatore a serie di diodi

Rivelatore 2: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva, scansione con range di massa m/z 150-500.

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

N-nornuciferina: 5,02 minuti

O-nornuciferina: 7,70 minuti

Nuciferina: 10,79 minuti

Remerina: 11,75 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

N-nornuciferina: m/z 282, 251, 219

O-nornuciferina: m/z 282, 265, 250

Nuciferina: m/z 296, 265, 250

Remerina: m/z 280, 249

Standard

La N-nornuciferina, l'O-nornuciferina, la nuciferina e la remerina sono state isolate ed estratte dalle foglie di *Nelumbo nucifera* con un grado di purezza pari al 98%.

Curva di calibrazione

Le soluzioni standard degli analiti (N-nornuciferina 35 µg/ml, O-nornuciferina 25 µg/ml, nuciferina 50 µg/ml e remerina 12 µg/ml) vengono preparate in alcol metilico e conservate a -20°C. Le soluzioni standard di lavoro e di calibrazione (range di concentrazione: N-nornuciferina 0,35-35 µg/ml, O-nornuciferina 0,25-25 µg/ml, nuciferina 0,50-50 µg/ml, remerina 0,12-12 µg/ml) sono preparate giornalmente diluendo opportunamente in alcol metilico le soluzioni madri.

Risultati

Gli autori della pubblicazione sopra riportata, per i campioni di *Nelumbo nucifera* da loro esaminati, forniscono i seguenti risultati quantitativi:

N-nornuciferina: da $0,82 \pm 0,02$ mg/g a $1,43 \pm 0,01$ mg/g

O-nornuciferina: da $2,35 \pm 0,01$ mg/g a $4,47 \pm 0,01$ mg/g

Nuciferina: da $4,83 \pm 0,03$ mg/g a $7,61 \pm 0,04$ mg/g

Remerina: da $0,31 \pm 0,01$ mg/g a $0,62 \pm 0,01$ mg/g

Bibliografia

1. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
2. http://www.erowid.org/plants/lotus/lotus_law.shtml
3. MACKO E, DOUGLAS B, WEISBACH JA. Studies on the pharmacology of nuciferine and related aporphines. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1972; 197: 261-273.
4. BHATTACHARYA SK, BOSE R, GHOSH P, TRIPHATI VJ, RAY AB, DASGUPTA B. Psychopharmacological studies on (-) nuciferine and its Hofmann degradation product atherospermine. Psychopharmacol. 1978; 59: 29-33.
5. <http://italiasalute.leonardo.it/dblog/articolo.asp?articolo=643>
6. LUO X, CHEN B, LIU JJ YAO S. Simoultaneous analysis of N-nornuciferine, O-nornuciferine, nuciferine and roemerine in leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn by high-performance liquid chromatography-photodiode array detection-electrospray mass spectrometry. Anal Chim Acta 2005; 538: 129-133.

Nymphaea alba

(loto bianco)



Nome: *Nymphaea alba*

Famiglia: *Nymphaeaceae*

Genere: *Nymphaea*

Specie: *Nymphaea alba*

Sinonimi: loto bianco, ninfea bianca, ninfea comune, carfano

Provenienza: ubiquitaria: cresce in Europa, in alcune zone del Nord Africa e nel Medio Oriente in acqua dolce⁽¹⁾

Principi attivi: ninfeina, nufarina⁽¹⁾

Non esistono informazioni sulla *Nymphaea alba* tratte da letteratura scientifica internazionale. Le informazioni sono tutte di natura aneddotica e derivano da fonti non ufficiali che necessitano di conferme scientifiche, quando si renderanno disponibili.

La specie riveste un modesto interesse officinale: i principi attivi sono presenti soprattutto a livello del rizoma e dei fiori. Il rizoma, e in genere tutta la pianta, contiene tannini, acido metarabico e due alcaloidi, la ninfeina e la nufarina, che avrebbero azione sul sistema nervoso centrale. La ninfeina a dosi molto basse ha proprietà sedative e anafrodisiache, altrimenti è altamente tossica e può provocare paralisi dei nervi sensitivi e motori fino alla morte per arresto cardiaco e respiratorio⁽²⁾. Anche se le radici e gli steli sono utilizzati nella medicina tradizionale a base di erbe, il fiore ed i petali sono più potenti. L'alcol può essere utilizzato per estrarre gli alcaloidi attivi, e aumenta anche l'effetto sedativo della pianta⁽¹⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi

Non sono presenti in letteratura dati relativi alle proprietà chimico fisiche e alla formula chimica dei principi attivi.

Uso storico

Plinio (23-79 dopo Cristo) raccomandava la *Nymphaea alba* per dissipare le insonnie erotiche. Gli eremiti dell'Egitto se ne servivano a questo scopo e per sopportare meglio la castità. Nel medioevo si ricorreva all'infuso di *Nymphaea alba* per calmare isterici e ninfomani. Sino a pochi anni fa il decotto si usava come astringente nelle affezioni diarroiche. La *Nymphaea alba*, forse per la bellezza del fiore, ha sempre attirato l'attenzione degli uomini, dando luogo a molte leggende, favole e superstizioni.

Nella Grecia antica simboleggiava la bellezza e l'arte oratoria; era il fiore delle ninfe, delle naiadi e degli spiriti delle acque.

Per i frisoni l'emblema ornato con questo fiore portava gloria e rendeva invincibili in guerra.

Alcuni popoli slavi, ritenendola arma valida contro gli spiriti cattivi, ne facevano talismani da portare nei lunghi viaggi.

Altri spargevano i rizomi spezzati attorno alle aree dei pascoli, nell'intento di proteggere il bestiame dagli animali nocivi⁽³⁾.

Uso attuale

In erboristeria, l'infuso di fiori viene utilizzato per eretismo genesico, insonnia, ninfomania, polluzioni notturne, satiriasi, eretismo sessuale doloroso⁽⁴⁾. La pianta è indicata tra i composti di origine vegetale presenti nelle Spice.

Legislazione

In Italia né la ninfeina, né la nufarina, né l'intera pianta o parti di essa sono sottoposte ad alcun tipo di controllo legislativo. Non si hanno notizie di particolari provvedimenti restrittivi in Europa e negli Stati Uniti a carico della pianta o dei suoi principi attivi.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Ninfeina, nufarina, glicosidi, resine, tannini e amido sono i principi attivi contenuti nella pianta. Agli alcaloidi ninfeina e nufarina sembrano dovute le proprietà anafrodisiache, mentre ai tannini quelle astringenti e antinfiammatorie⁽³⁾.

Leclerc scrive: "...forse i suoi principi attivi appartengono alla classe dei depressori nicotinici. La maggior parte delle reazioni che si manifestano dopo l'assunzione della pianta si possono spiegare con un potere paralizzante gangliare. La sua azione anafrodisiaca potrebbe essere una conseguenza di questo potere sedativo midollare. La pianta possiede proprietà anticonvulsivante potente con il vantaggio di rimanere uno stimolante cardiaco e respiratorio"^(4,5).

Tossicità

L'uso non sembra privo di pericoli, soprattutto per eventuali effetti sulla pressione sanguigna, sull'apparato cardiocircolatorio e respiratorio⁽⁶⁾.

Effetti avversi

La ninfeina a dosi molto basse ha proprietà sedative e anafrodisiache, altrimenti è altamente tossica e può provocare paralisi dei nervi sensitivi e motori fino alla morte per arresto cardiaco e respiratorio⁽⁶⁾.

Interazioni farmacologiche

Non sono riportate possibili interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

Non sono stati studiati gli effetti in gravidanza.

Determinazioni Analitiche

Non sono riportate in letteratura metodologie di analisi per la determinazione dei principi attivi della *Nymphaea alba* né su liquidi biologici di assuntori né sulla pianta stessa.

Bibliografia

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Nymphaea_alba#cite_ref-0
2. <http://www.dipbot.unict.it/orto-botanico/scheda.aspx?i=136>
3. <http://www.funghiitaliani.it/index.php?showtopic=%2019191>
4. <http://erboristeriaedicina.org/content/view/99/27/>
5. Leclerc H. Lineamenti di fitoterapia. Ed. Aporie, Roma, 1989.
6. <http://www.intornoalago.it/portale/E--la-nost/La-natura/Flora/Ninfea/Propriet-/index.htm>
7. <http://www.ifepadova.it/home/italiano/schede%20piante/ufficiali/ninfea.html>

Nymphaea caerulea

(loto blu)



Nome: *Nymphaea caerulea*

Famiglia: *Nymphaeaceae*

Genere: *Nymphaea* L.

Specie: *Nymphaea caerulea* Savigny

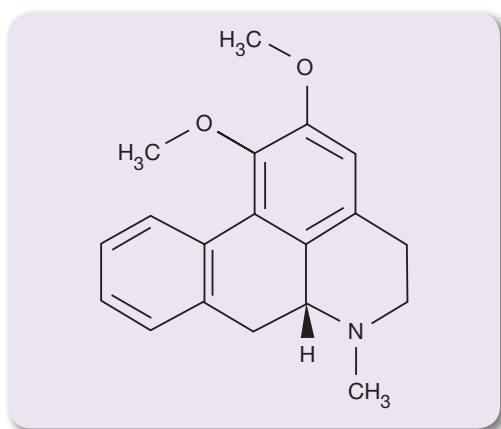
Sinonimi: loto blu, loto egiziano

Provenienza: lungo il Nilo e altri luoghi in Africa Orientale

Principi attivi: nuciferina

Il fiore della *Nymphaea caerulea* è costantemente rappresentato nell' iconografia dell'antico Egitto e molti studiosi ritengono che la pianta venisse utilizzata in cerimonie sacre per favorire il contatto fra i sacerdoti e le divinità evocate⁽¹⁾. La pianta viene venduta come tale, essiccata, o come tintura madre. La *Nymphaea caerulea* possiede un'attività simile a quella della *Nelumbo nucifera*, il Loto Sacro, sebbene la letteratura internazionale abbia dedicato la sua attenzione al *Nelumbo nucifera* piuttosto che alla *Nymphaea caerulea*. Sia la *Nymphaea caerulea* che la *Nelumbo nucifera* contengono l'alcaloide nuciferina.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi⁽²⁾



Nome: nuciferina.

Formula Molecolare: C₁₉H₂₁NO₂ (peso molecolare = 295.3).

Nome sistematico: 1,2-dimetossi-6a-β-aporfina.

Numero di registro CAS: 475-83-2.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Uso storico

La *Nymphaea caerulea* apre i suoi fiori al mattino e li affonda nell'acqua al tramonto: questo ritmo circadiano della pianta, che segue la nascita ed il tramonto del sole, è ritenuto di grande importanza nella mitologia egizia la quale lega appunto al fiore la nascita delle divinità solari Atum e Ra. Il suo utilizzo nell'antico Egitto ha lasciato supporre che la pianta possedesse proprietà narcotiche (psicodislettiche)⁽¹⁾. Gli egizi utilizzavano la pianta nelle cerimonie sacre. Gli effetti psicoattivi della pianta fanno della *Nymphaea caerulea* una probabile candidata a essere la mitica pianta di loto mangiata dai lotofagi descritti nell'Odissea di Omero⁽³⁾.

Uso attuale

Utilizzata in aromaterapia, la *Nymphaea caerulea* è considerata una “essenza divina”, che porta euforia, serenità e accresciuta consapevolezza di sé⁽⁴⁾.

Fonti aneddotiche riportano come dosaggi da 5 a 10 grammi di fiori inducano una stimolazione leggera, una alterazione dei processi cognitivi, una alterata percezione visiva e visioni ad occhi chiusi⁽²⁾.

Nella cultura moderna, i fiori della *Nymphaea caerulea* sono usati per la preparazione di bevande tra cui il tè di loto blu ed il vino. Le ricette di tali bevande prevedono la macerazione dei petali fino a 3 settimane. Il tè viene preparato facendo bollire i fiori per 10-20 minuti⁽⁴⁾.

Legislazione

In Italia nè la nuciferina, nè l'intera pianta o parti di essa sono inseriti nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. In Europa, la Russia, nell'Aprile 2009, ha proibito l'utilizzo della *Nymphaea caerulea* e dei prodotti che la contengono in miscela, come le Spice. Negli Stati Uniti la pianta non è sottoposta ad alcuna restrizione: ciò significa che è possibile coltivare, acquistare, possedere e distribuire tutte le parti della pianta ed i suoi estratti⁽⁵⁾.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La (-)-nuciferina possiede un profilo farmacologico simile a quello della clorpromazina, sebbene le due molecole siano strutturalmente differenti⁽⁶⁾. Uno studio effettuato sui roditori ha dimostrato come la nuciferina (25-50 mg/kg ip) produca da moderata a marcata sedazione, ipotermia, ptosi, ridotta motilità ed attivi il comportamento di “grooming” (auto-pulizia con strofinamento). I riflessi rimangono intatti e gli animali rispondono agli stimoli esterni. A dosi elevate (100-150 mg/kg, ip) si manifesta catalessi e i ratti mantengono posture scomode artificialmente indotte dall'operatore. Probabilmente la nuciferina agisce bloccando i recettori dopaminergici. È stato infatti dimostrato⁽⁷⁾ come la nuciferina sia in grado di inibire la stereotipia indotta dalle amfetamine, che, come è noto, è mediata dalla stimolazione dei recettori dopaminergici.

Tossicità

Dati relativi alla tossicità acuta della nuciferina⁽⁷⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 289 mg/kg

Effetti avversi

Non sono riportati in letteratura possibili effetti avversi.

Interazioni farmacologiche

Nell'animale, la nuciferina (25 mg/kg ip) potenzia marcatamente il sonno indotto dall'esobarbitale (100 mg/kg ip), riduce significativamente la mortalità indotta dall'amfetamina (30 mg/kg ip), inibisce totalmente la manifestazione di stereotipie indotte dall'amfetamina ed infine incrementa del 50% il potere anticonvulsivante di difenilidantoina, quando quest'ultima è sotto dosata (2.5 mg/kg ip)⁽⁷⁾.

Effetti in gravidanza

Non esistono dati sull'uso in gravidanza o durante l'allattamento.

Determinazioni Analitiche

Non esistono metodologie di analisi per la determinazione dei principi attivi della *Nymphaea caerulea* né su liquidi biologici di assuntori né sulla pianta stessa. Esiste invece una metodologia per le analisi della nuciferina negli estratti vegetali di *Nelumbo nucifera*. Si rimanda pertanto alla scheda della *Nelumbo nucifera* per i dettagli analitici della metodologia.

Bibliografia

1. EMBODEN W. Transcultural use of narcotic water lilies in ancient Egyptian and maya drug ritual. *J Ethnopharmacol.* 1981; 3: 39-83.
2. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
3. http://en.wikipedia.org/wiki/Nymphaea_caerulea
4. <http://www.statemaster.com/encyclopedia/Nymphaea-caerulea>
5. http://www.erowid.org/plants/lotus/lotus_law.shtml
6. MACKO E, DOUGLAS B, WEISBACH JA. Studies on the pharmacology of nuciferine and related aporphines. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1972; 197: 261-273.
7. BHATTACHARYA SK, BOSE R, GHOSH P, TRIPHATI VJ, RAY AB, DASGUPTA B. Psychopharmacological studies on (-) nuciferine and its Hofmann degradation product atherospermine. *Psychopharmacol.* 1978; 59: 29-33.

Pedicularis densiflora

(indian warrior)



Nome: *Pedicularis densiflora*

Famiglia: *Orobanchaceae*

Genere: *Pedicularis*

Specie: *Pedicularis densiflora*

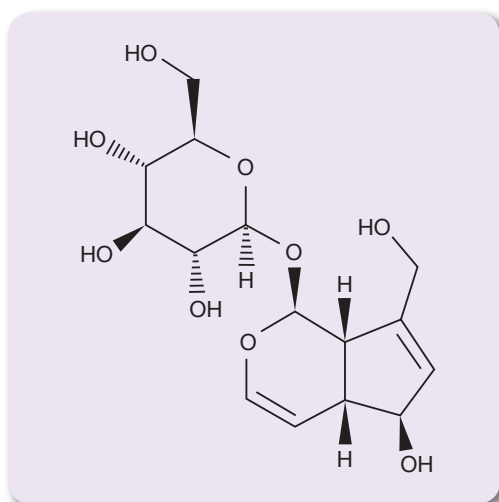
Sinonimi: indian warrior

Provenienza: California, Oregon

Principi attivi: aucubina, pedicularioside

La *Pedicularis densiflora* è una pianta perenne tra le più note della specie *Pedicularis densiflora*, largamente utilizzata come potente afrodisiaco, rilassante muscolare e potente sedativo.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi^(1,2)



Nome: aucubina.

Formula Molecolare: $C_{15}H_{22}O_9$ (peso molecolare = 346.3).

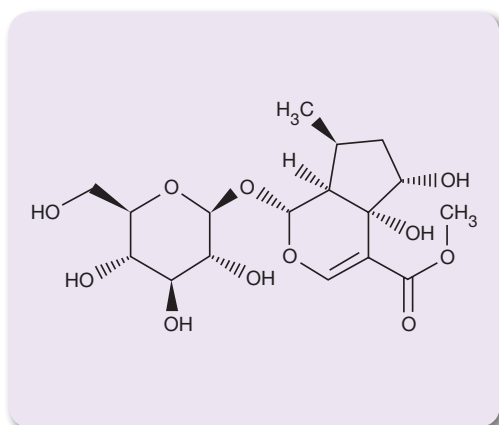
Nome sistematico: (1S-(1 α ,4 α ,5 α ,7 α))-1,4a,5,7a-tetraidro-5-drossi-7-(idrossimetil)ciclopenta(c)piran-1-il- β -D-glucopiranoside.

Numero di registro CAS: 479-98-1.

Punto di fusione: 181°C.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi alla UVmax.

Solubilità: solubile in acqua, metanolo, insolubile in cloroformio, etere, etere di petrolio.



Nome: pedicularioside.

Formula Molecolare: $C_{17}H_{26}O_{11}$ (peso molecolare = 406.3).

Nome sistematico: (1S-(1 α ,4 α ,5 α ,7 α ,7 β))-ciclopenta (c)piran-4-acido carbossilico, 1-(β -D-glucopiranosilossi)-1,4a,5,6,7,7a-esaidro-4a,5-diidrossi-7-metil-, metil estere.

Numero di registro CAS: 81203-55-6.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi alla UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Uso storico

I nativi americani (Washo) utilizzavano una poltiglia ottenuta dalla macerazione della pianta su ferite, piaghe e gonfiori e bevevano un decotto ottenuto dalle foglie come tonico. L'uso delle radici era un rimedio molto popolare per curare dolori di stomaco, ulcera gastrica e sangue nelle feci. La *Pedicularis densiflora* entrava a far parte degli ingredienti vegetali nelle medicine per curare la tosse e il mal di gola⁽³⁾.

Uso attuale

I siti web che commercializzano le "Smart Drugs" indicano un uso della pianta come sedativo se fumata. Inoltre se utilizzata come bevanda può essere impiegata nel trattamento della tosse e dei problemi respiratori. L'uso della pianta può avere effetti afrodisiaci e di rilassamento muscolare⁽⁴⁾.

Legislazione

In Italia nessuno dei principi attivi della *Pedicularis densiflora* nè l'intera pianta o parti di essa sono sottoposte ad alcun tipo di controllo legislativo. Non si hanno notizie di particolari provvedimenti restrittivi in Europa e negli Stati Uniti a carico della pianta o dei suoi principi attivi.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Al pedicularioside vengono attribuite proprietà antitumorali. Studi *in vitro* hanno evidenziato la capacità della molecola di inibire l'angiogenesi⁽⁵⁾.

Tossicità

Non ci sono dati relativi alla tossicità dei principi attivi.

Effetti avversi

Non ci sono dati relativi agli effetti avversi.

Interazioni farmacologiche

Non sono state riportate interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

Non sono riportati effetti in gravidanza.

Determinazioni Analitiche

Non sono riportate metodologie di analisi per la determinazione dei principi attivi della *Pedicularis densiflora* né su liquidi biologici di assuntori né sulla pianta stessa. Esiste tuttavia una metodologia per la determinazione dei pediculariosidi A e M in due specie di piante appartenenti al genere *Pedicularis*.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione del pedicularioside A e pedicularioside M in estratti di *Pedicularis densiflora*

(tratto da: JIANG TF, OU QY, SHI YP. Separation and determination of phenylpropanoid glycosides from *Pedicularis* species by capillary electrophoresis. J Chromatogr A. 2003; 986: 163-167)⁽⁶⁾.

L'analisi per la determinazione dei glicosidi fenilpropanoidi (pedicularioside A e pedicularioside M) viene effettuata mediante elettroforesi capillare accoppiata ad un rivelatore spettrofotometrico ad assorbimento di luce ultravioletta.

Estrazione del campione

1g di polvere viene estratta per tre volte con 50 ml di alcol metilico. La soluzione ottenuta viene portata a secco, e poi risospesa in 20 ml di alcol metilico.

Condizioni strumentali

Capillare: Yongnian (35 cm x 50 µm I.D. x 365 µm O.D.)

Fase mobile: Tampone borato 30 mM e alcol metilico 10% (pH 9,0)

Voltaggio applicato: 15 kV

Temperatura: 25°C

Rivelatore: spettrofotometro ad assorbimento di luce ultravioletta (250 nm)

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Pedicularioside A: 6,3 minuti

Pedicularioside M: 5,2 minuti

Standard

Tutti gli standard sono stati forniti dalla Beijing Chemical Reagent Plant.

Curva di calibrazione

Le soluzioni standard degli analiti sono stati preparate in alcol metilico ad una concentrazione di 5 ng/ml. Le soluzioni di calibrazione sono state ottenute mediante opportune diluizioni (range per il pedicularioside A: 20-2000 µg/ml, range per il pedicularioside M: 50-5000 µg/ml).

Risultati

Negli estratti delle piante analizzati dagli autori sono state riscontrate percentuali di pedicularioside M tra lo 0,028 e lo 0,13% e di pedicularioside A tra lo 0,074 e lo 0,61%.

Bibliografia

1. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 16th Ed. Merck & Co., Inc. 2006.
2. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
3. Foster S, Hobbs C, Tory R. A field guide to Western medicinal plants and herbs. Peterson Field Guides 2002; 175.
4. http://wiseplants.com/doku.php?id=indian_warrior
5. MU P, GAO X, JIA ZJ, ZHENG RL. Natural antioxidant pedicularioside G inhibits angiogenesis and tumourigenesis in vitro and in vivo. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008; 102: 30-4.
6. JIANG TF, OU QY, SHI YP. Separation and determination of phenylpropanoid glycosides from Pedicularis species by capillary electrophoresis. J Chromatogr A. 2003; 986: 163-167.

Scutellaria nana

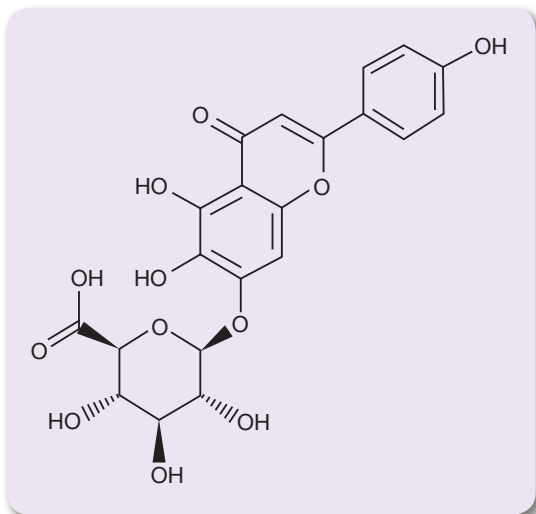
(dwarf skullcap)



Nome: *Scutellaria nana*
Famiglia: *Lamiaceae*
Genere: *Scutellaria*
Specie: *Scutellaria nana*
Sinonimi: dwarf skullcap
Provenienza: California
Principi attivi: scutellarina

Poco o nulla si sa sul principio attivo e le altre sostanze contenute in questa pianta. Notizie aneddotiche riportano che la *Scutellaria nana* sia una pianta con proprietà psicoattive che viene utilizzata come leggero sedativo (ansiolitico)⁽¹⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi^(2,3)



Nome: scutellarina.
Formula Molecolare: $C_{21}H_{18}O_{12}$ (peso molecolare = 462.3).
Nome sistematico: 2- flavone, 4',5,6,7-tetraidrossi-, 7- β -D-glucopirananuronoside.
Numero di registro CAS: 27740-01-8.
Punto di fusione: $>300^{\circ}C$.
UVmax: 285, 335 nm.
Solubilità: insolubile in acqua, solubile in soluzioni alcaline e in acido acetico glaciale, poco solubile nei solventi organici.

Uso storico

Secondo alcune fonti consultabili in Internet la pianta, originaria del Sud Ovest degli attuali Stati Uniti, è stata utilizzata nel corso dei secoli dagli indiani del Nord America come sedativo e nel trattamento dell'insonnia e dell'ansia⁽³⁾.

Uso attuale

La pianta viene utilizzata in campo medico come sedativo ed è stata prescritta in alcuni casi di epilessia ed insonnia⁽⁴⁾. I siti web che commercializzano le "Smart Drugs" inseriscono la pianta nella categoria delle erbe allucinogene che, se ingerite a grandi dosi, possono causare sensazioni di stordimento, anche se in realtà le proprietà farmacologiche dei costituenti psicoattivi della pianta non sono state ancora chiarite con studi clinici sistematici⁽³⁾. Non sono inoltre stati condotti trial clinici sull'uomo che possano comprovare le proprietà ansiolitiche e sedative della pianta. Il sito ufficiale dei prodotti a marchio Spice descrive la pianta in maniera molto generica, specificando semplicemente come essa sia molto conosciuta e utilizzata tradizionalmente dai Cherokee e da altre tribù di indiani nativi del Nord America⁽⁴⁾.

Legislazione

In Italia né la scutellarina, né l'intera pianta o parti di essa sono sottoposte ad alcun tipo di controllo legislativo. Non si hanno notizie di particolari provvedimenti restrittivi in Europa e negli Stati Uniti a carico della pianta o del suo principio attivo.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La letteratura scientifica si occupa delle diverse specie di piante appartenenti tutte al genere *Scutellaria*, a cui si riferiscono proprietà antitumorali^(5,6), antiangiogeniche⁽⁷⁾, epatoprotettive⁽⁸⁾, antimicotiche, antibatteriche ed antivirali⁽⁹⁻¹¹⁾. Vengono riportati numerosi studi *in vitro* sulle capacità antitumorali di *Scutellaria litwinowii*, la cui azione sarebbe dovuta alle proprietà citotossiche ed apoptogeniche dei suoi componenti⁽¹²⁾.

Tossicità

Fonti non ufficiali su Internet riportano che un sovradosaggio della tintura madre di *Scutellaria* causa vertigini, stupore, confusione, spasmi degli arti, polso intermittente, e sintomi di epilessia⁽¹³⁾.

Effetti avversi

Sono stati segnalati alcuni casi di danno epatico a seguito dell'assunzione di *Scutellaria nana*. Tuttavia, ad un più attento esame, sembra che i prodotti che hanno causato danni epatici, oltre a contenere la *Scutellaria nana* contenessero anche il *Teucrium chamaedrys*, una pianta di cui sono note le proprietà epatotossiche⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. In un caso documentato viene segnalata la morte di un giovane di 28 anni a seguito dell'ingestione di un prodotto erboristico contenente estratti vegetali di *Scutellaria nana*, Pau d'Arco (un enorme albero nativo della foresta amazzonica) e zinco. Anche in questo caso tuttavia sembrerebbe essere avvenuta una contaminazione della miscela di erbe assunta dal soggetto con il *Teucrium chamaedrys*⁽¹⁶⁾. Fonti non ufficiali su Internet riportano, tra i principi attivi del *Teucrium chamaedrys*, proprio la scutellarina⁽¹⁷⁾. Ricordiamo che l'uso in qualunque forma di *Teucrium chamaedrys* è proibito dallo stesso Ministero della Salute in Italia proprio a causa della sua epatotossicità⁽¹⁸⁾.

Interazioni farmacologiche

Sebbene non ben documentati, sono stati segnalati fenomeni di rinforzo degli effetti dei farmaci che causano sonnolenza⁽¹³⁾.

Effetti in gravidanza

Fonti non ufficiali su Internet riportano casi documentati di tossicità in gravidanza, a causa del fatto che può inibire il rilascio di gonadotropine corioniche e di prolattina⁽¹³⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono riportate metodologie di analisi per la determinazione dei principi attivi della *Scutellaria nana* né su liquidi biologici di assuntori né sulla pianta stessa.

Bibliografia

1. <http://www.tranceplants.net/Shop/product-info.php?pid146.html>
2. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 16th Ed. Merck & Co., Inc. 2006.
3. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
4. http://www.spice-gold.com/IT/spice_background_IT.html
5. LEE TK, LEE YJ, KIM DI, KIM HM, CHANG YC, KIM CH. Pharmacological activity in growth inhibition and apoptosis of cultured human leiomyomal cells of tropical plant *Scutellaria barbata* D Don (Lamiaceae). *Env Toxicol Pharmacol* 2006; 21: 70-79.
6. YU JQ, LIU HB, LEI JC, TAN WJ, HU XM, ZOU GL. Antitumor activity of chloroform fraction of *Scutellaria barbata* and its active constituents. *Phytother Res.* 2007; 21: 817-822.

7. WANG SS, ZHENG ZG, WENG YQ, YU YJ, ZHANG DF, FAN WH, DAI RH, HU ZB,. Angiogenesis and anti-angiogenesis activity of Chinese medicinal herbal extracts. *Life Sci* 2004; 74: 2467-2478.
8. LIN CC, SHIEH D, YEN MH. Hepatoprotective effect of the fraction of Banzhi-lian on experimental liver injuries in rats. *J Ethnopharmacol.* 1997; 56: 193-200.
9. BLASZCZYK T, KRZYZANOWSKA J, LAMER-ZARAWSKA E. Screening for antimycotic properties of traditional Chinese drugs. *Phytother Res* 2000; 14: 210-212.
10. YANG ZC, WANG BC, YANG XS, WANG Q, RAN L. The synergistic activity of antibiotics combined with eight traditional Chinese medicines against two different strains of *Staphylococcus aureus*. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2005; 41: 79-81.
11. LI YL, OOI LSM, WANG H, BUT PPH, OOI VEC. Antiviral activities of medicinal herbs traditionally used in southern mainland China. *Phytother Res* 2004; 18: 718-722.
12. TAYARANI-NAJARAN Z, EMAMI SA, ASILI J, MIRZAEI A, MOUSAVI SH. Analyzing cytotoxic and apoptogenic properties of *scutellaria litwinowii* root extract on cancer cell lines. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009 in press.
13. <http://www.drugs.com/npc/scullcap.html>
14. MCGUFFIN M, HOBBS C, UPTON R, GOLDBERG A. *American Herbal Product Association's Botanical Safety Handbook.* Boca Raton, FL: CRC Press, 1997, 105.
15. HULLAR TE, SAPERS BL, RIDKER PM, JENKINS RL, HUTH TS, FARRAYE FA. Herbal toxicity and fatal hepatic failure [letter]. *Am J Med* 1999; 106: 267-268.
16. BROWN D. A case of fatal liver failure associated with herbal products. *Healthnotes Rev Complement Integrative Med* 1999; 6: 176-177.
17. http://it.wikipedia.org/wiki/Teucrium_chamaedrys
18. MINISTERO DELLA SALUTE - DECRETO 30 maggio 2003: Divieto d'uso della pianta *Teucrium Chamaedris*. (GU n. 185 del 11-8-2003).

Zornia latifolia

(maconha brava)



Nome: *Zornia Latifolia*

Famiglia: *Fabaceae*

Genere: *Zornia*

Specie: *Zornia Latifolia*

Sinonimi: maconha brava, food of the gods, barba de burro

Provenienza: Sud America (Argentina, Bolivia, Brasile, Colombia, Ecuador, Paraguai, Perù)

Principi attivi: non vengono riportati in letteratura i principi attivi.

La *Zornia latifolia* è una pianta perenne conosciuta per avere effetti sul sistema nervoso centrale.

Il nome volgare maconha brava significa “Marijuana Falsa” ed infatti le foglie secche e boccioli di fiori di *Zornia latifolia* sono usati come un allucinogeno dagli indios in Brasile. Le leggende locali asseriscono che questa “erba selvatica” veniva fumata dagli antichi dei⁽¹⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi

Non sono riportati in letteratura i principi attivi.

Uso storico

Le foglie essiccate venivano usate dagli indiani brasiliani come aiuto per raggiungere stati visionari.

Uso attuale

I siti web che commercializzano le Spice attribuiscono alla pianta proprietà simili alla cannabis. Si fumano le foglie essiccate ed i semi⁽²⁾.

Legislazione

In Italia nè l'intera pianta o parti di essa sono sottoposte ad alcun tipo di controllo legislativo. Non si hanno notizie di particolari provvedimenti restrittivi in Europa e negli Stati Uniti a carico della pianta.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La letteratura internazionale non riporta alcuna informazione relativa alle proprietà farmaco-tossicologiche della pianta, dei suoi estratti o dei suoi principi attivi. I consumatori la utilizzano in miscele di erbe essiccate che possono essere fumate (es. Spice) attribuendole proprietà simil-cannabis⁽³⁾.

Tossicità

Non ci sono dati relativi alla tossicità dei principi attivi.

Effetti avversi

Tra gli effetti avversi alcuni siti web segnalano mutamenti dell'umore e della percezione, euforia, occhi arrossati, aumento della frequenza cardiaca, secchezza delle fauci.

Interazioni farmacologiche

Non sono state riportate interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

Non sono studiati riportati gli effetti in gravidanza.

Determinazioni Analitiche

Non sono riportate metodologie di analisi per la determinazione dei principi attivi della *Zornia latifolia* né su liquidi biologici di assuntori né sulla pianta stessa.

Bibliografia

1. SCHULTES R.E. & A. HOFMANN, 1979, Plants of the Gods, McGraw-Hill, New York, NY. Reprinted in 1992, Healing Arts, Rochester, VT.
2. <http://herbalistics.com.au/shop>
3. <http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=12937>

Finito di stampare nel mese di giugno 2010
dal Centro Stampa De Vittoria srl
Via degli Aurunci, 19 - Roma



www.iss.it/ofad