

Tribulus terrestris

(tribolo)



Nome: *Tribulus terrestris* L.

Famiglia: Zygophyllaceae

Genere: *Tribulus* L.

Specie: *Tribulus terrestris* L.

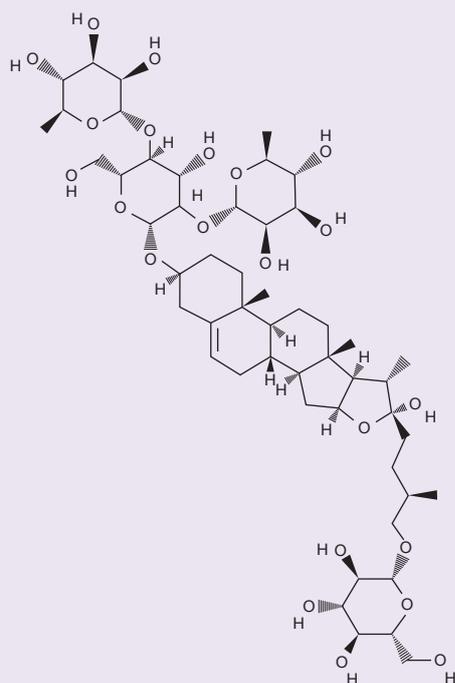
Sinonimi: tribolo, puncture vine, Bai Ji Li

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 disordini 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

- GAUTHMAN K, ADAIKAN PG, PRASAD RN. Aphrodisiac properties of Tribulus terrestris extract (protodioscin) in normal and castrated rats. Life Sci. 2002; 71: 1385-1396.
- 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.
- NEYCHEV VK, MITEV VI. The aphrodisiac herb Tribulus terrestris does not influence the androgen production in young men. J Ethnopharmacol. 2005; 101: 319-323.
- 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.
- 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.
- 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.
- ZAFAR R, LALWANI M. Tribulus terrestris Linn-a review of the current knowledge. Indian Drugs. 1989; 27: 148-153.
- 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.
- 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.
- 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.
- BOURKE CA, STEVENS GR, CARRIGAN MJ. Locomotor effects in sheep of alkaloids identified in Australian Tribulus terrestris. Aust Vet J. 1992; 69: 163-165.
- JAMEEL JKA, KNEESHAW PJ, RAO VSR, DREW PJ. Gynaecomastia and the plant product "Tribulus terrestris". Breast. 2004; 13: 428-430.
- 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.
- 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-dimetossifenetilammina, 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-dimetossifenetilammina, 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



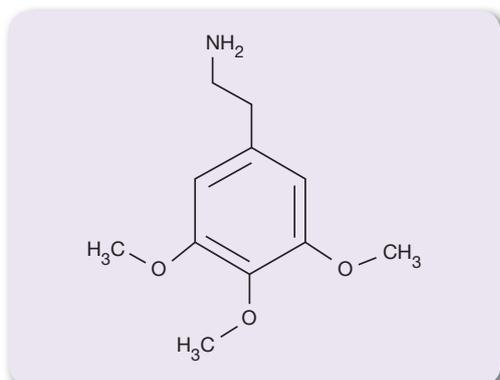
Al genere *Trichocereus* appartengono circa 40 specie di piante cactacee diverse con effetti psicoattivi dovuti alla presenza della mescalina. Tra i vari cactus appartenenti al genere *Trichocereus*, troviamo il *Trichocereus macrogonus*, con un contenuto in alcaloidi variabile tra 0,1 e 0,5 mg/g di 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).

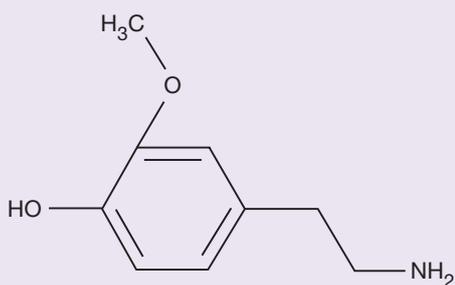
Nome sistematico: 3,4,5,-trimetossifenetilamina.

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).

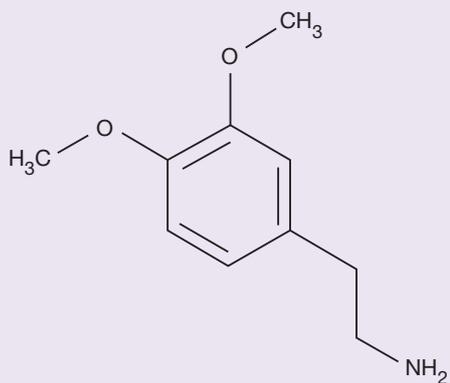
Nome sistematico: 4-(2-aminoetil)-2-metossifenolo.

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).

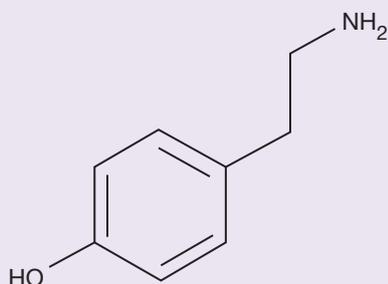
Nome sistematico: 3,4-dimetossifenetilamina.

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 psicomimetico 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

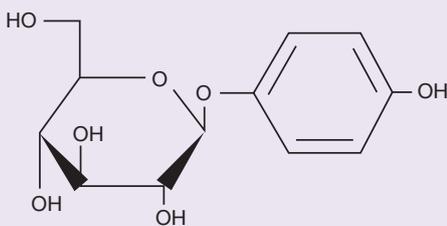
Provenienza: pianta aromatica originaria delle regioni del Nord e Centro America

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).

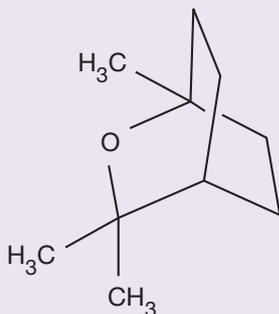
Nome sistematico: 4-idrossifenil- β -D-glucopiranoside.

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).

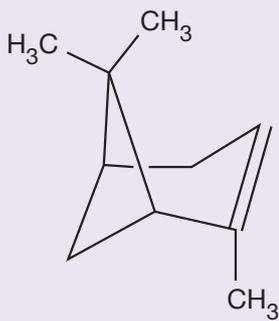
Nome sistematico: 1,3,3-trimetil-2-ossabicyclo(2.2.2)octano.

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).

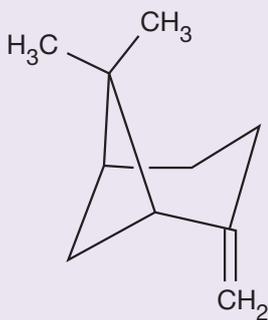
Nome sistematico: 2,6,6-trimetilbicyclo(3.1.1) 2-epta-2-ene.

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).

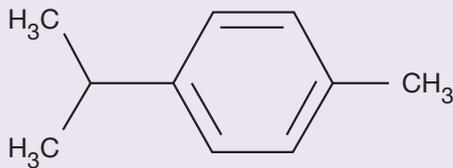
Nome sistematico: 6,6-dimetil-2-metilenebicyclo(3.1.1)eptano.

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).

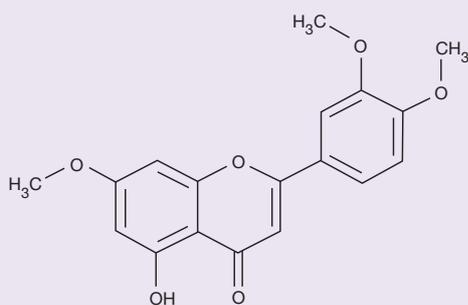
Nome sistematico: 1-metil-4-(1-metiletil)-benzene.

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).

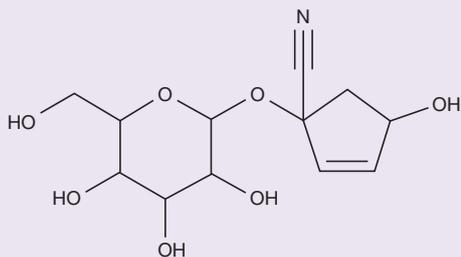
Nome sistematico: 5-idrossi-7,3',4'-trimetossiflavone.

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).

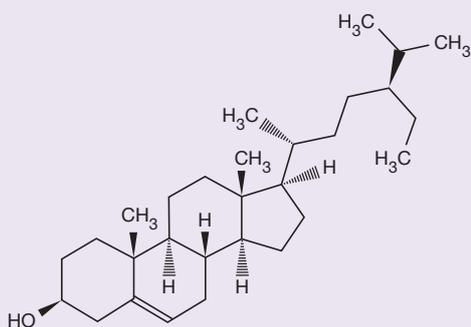
Nome sistematico: 1-(β -D-glucopiranosilossi)-4-idrossi-(1S-trans)-2-ciclopentene-1-carbonitrile.

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).

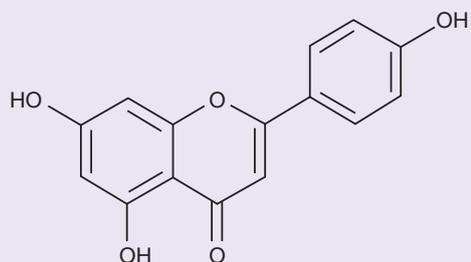
Nome sistematico: 3- β -stigmast-5-en-3-olo.

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* 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 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 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. Tetracyllin 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.