

# 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

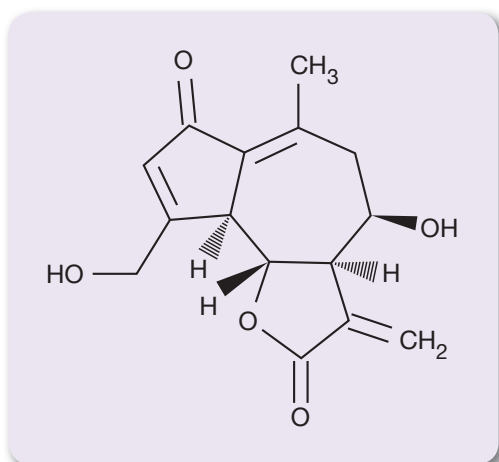
**Principi attivi:** lattucina, intibina, N-metil-β-fenetilammina, iosciamina

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<sup>(1)</sup>.

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*)<sup>(1)</sup>. 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<sup>(2)</sup>. 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<sup>(3)</sup>. Alcuni autori riportano nella pianta verde la presenza di iosciamina (o(-)-atropina), un potente depressore del sistema nervoso parasimpatico<sup>(3,4)</sup>, sebbene non vengano fornite le concentrazioni della molecola nella pianta.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



**Nome:** lattucina.

**Formula Molecolare:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (peso molecolare = 276,3).

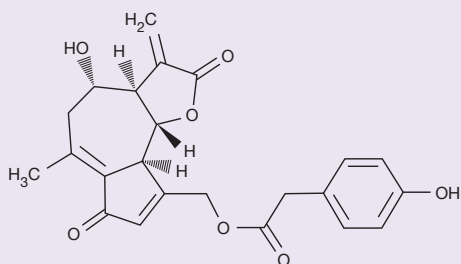
**Nome sistematico:** (3aR,4R,5,9aS,9bR)-4-idrossi-9-(idrossimetil)-6-metil-3-metilidene-4,5,9a,9b tetraidro 3aH azulene [4,5-b] furan-2,7-dione.

**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).

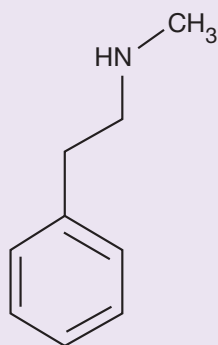
**Nome sistematico:** (3aR,4S,5,9aS,9bR) 9-idrossimetil-6-metil-3-metilidene-2,7 diossio 4,5 9a9b tetraidro 3aH azulene [4,5-b] furan-4 il]2- (4 idrossifenil)acetato .

**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).

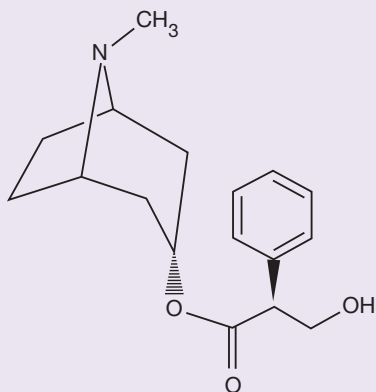
**Nome sistematico:** N-metil-benzenetanammina.

**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<sup>(5)</sup>. Gli indiani Hopi dopo avere inciso la pianta ne raccoglievano la linfa che veniva essiccata all'aria e fumata nel corso di cerimonie rituali<sup>(5)</sup>.

## 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- $\beta$ -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<sup>(6)</sup>.

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»<sup>(7)</sup>.

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<sup>(8)</sup>.

*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<sup>(9)</sup>.

La  $\beta$ -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<sup>(3,4)</sup>. 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<sup>(10)</sup>.

## Tossicità

Non si conoscono i dosaggi tossici della lattucopirina, né quelli della lattucina.

## Dati relativi alla tossicità acuta dell’N-metilfenilamina <sup>(11)</sup>

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 <sup>(11)</sup>

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 <sup>(12)</sup>. Può causare sonnolenza anche alle dosi normali, mentre, a dosaggi elevati, può causare irritabilità <sup>(13)</sup>. 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 <sup>(14)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

Non sono state riportate possibili interazioni farmacologiche.

## Effetti in gravidanza

Sconsigliata in gravidanza e allattamento <sup>(15)</sup>.

## 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 <sup>(2)</sup>.

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) <sup>(2)</sup>.

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<sup>(3)</sup>.

## 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. 11<sup>th</sup> 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](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 Kindersley, 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>

# Leonurus sibiricus

(honeyweed)



**Nome:** *Leonurus sibiricus*

**Famiglia:** *Lamiaceae*

**Genere:** *Leonurus*

**Specie:** *Leonurus sibiricus*

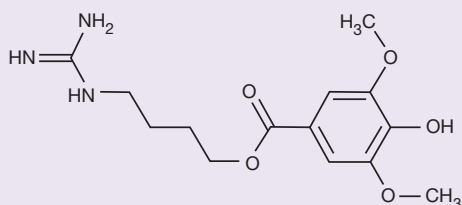
**Sinonimi:** honeyweed, siberian motherwort, marihuanilla, I mu tsao, kacangma

**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<sup>(1)</sup>. La pianta contiene alcaloidi<sup>(2,3)</sup>, flavonoidi iridoidi, glicosidi fenilpropanoidi<sup>(4)</sup> e diversi diterpenoidi<sup>(4-6)</sup>. La pianta contiene, inoltre, acidi grassi (0,5%), una resina (0,37%) e acido resinico (0,83%)<sup>(7)</sup>.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi<sup>(5,8,9)</sup>



**Nome:** leonurina.

**Formula Molecolare:**  $C_{14}H_{21}N_3O_5$  (peso molecolare = 311,3).

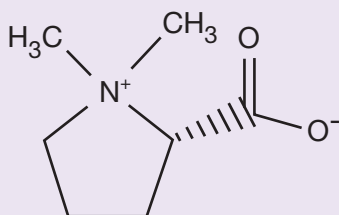
**Nome sistematico:** 4-(diaminometilideneamino)butil-4-idrossi-3,5-dimetossibenzoato.

**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).

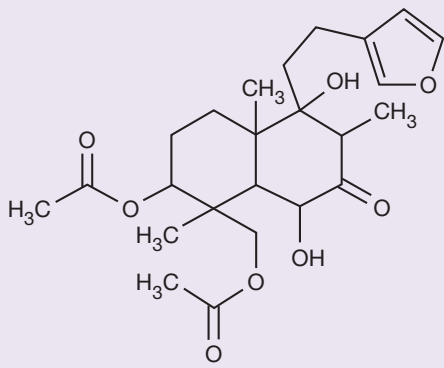
**Nome sistematico:** (S)-2-carbossilato-1,1-dimetilpirrolidinio.

**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).

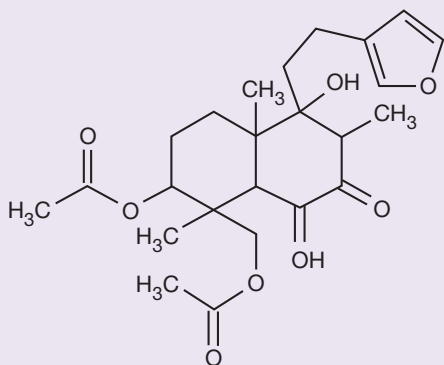
**Nome sistematico:** 3 $\beta$ ,19-diacetossi-15,16-epossi-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -diidrossi-labda-13(16),14-dien-7-one.

**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).

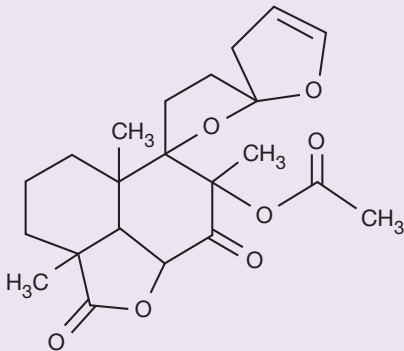
**Nome sistematico:** 3 $\beta$ ,19-diacetossi-15,16-epossi-7,9 $\alpha$ -diidrossi-labda-13(16),14-dien-6-one.

**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 $\alpha$ ,13,15,16-diepossi-7-chetolabda-14-en-19,6 $\beta$ -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 <sup>(10)</sup>.

## 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 <sup>(11)</sup>. 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 <sup>(12)</sup>.

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<sup>(13)</sup>.

Il *Leonurus sibiricus* (kacangma), a causa del suo odore e sapore, è largamente usato come ingrediente in cucina<sup>(14)</sup>. 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<sup>(15)</sup>.

## 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  $\alpha$ -adrenergico dell'utero di topo<sup>(16)</sup>. La leonurina mostra un effetto uterotonico già ad una concentrazione di 0,4  $\mu\text{g/ml}$ <sup>(3)</sup>.

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<sup>(17)</sup>.

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<sup>(18)</sup>.

## 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<sup>(19)</sup>. 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<sup>(3)</sup>. 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<sup>(7)</sup>.

## 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](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. 14<sup>th</sup> Ed. Merck & Co., Inc. 2006.
9. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
10. [http://wiseplants.com/doku.php?id=siberian\\_motherwort](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*, 2<sup>nd</sup> 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](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.

# Leonotis leonurus

(lion's tail)



**Nome:** *Leonotis leonurus*

**Famiglia:** *Lamiaceae*

**Genere:** *Leonotis*

**Specie:** *Leonotis leonurus*

**Sinonimi:** wild dagga, coda di leone

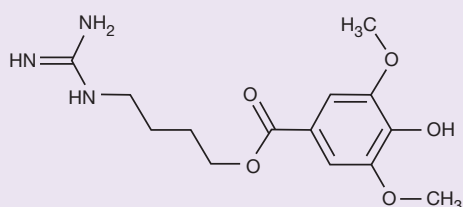
**Provenienza:** nativa delle zone dell'Africa del Sud

**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<sup>(1)</sup>. 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<sup>(2)</sup>.

Il *Leonotis leonurus* contiene diterpenoidi tipo laudano (la marrubiina), tannini, chinoni, saponine, alcaloidi (leonurina)<sup>(1,4)</sup> e steroidi triterpenici<sup>(1)</sup>. Il precursore della marrubiina, la premarrubiina, non è stato trovato<sup>(3)</sup>, 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<sup>(5)</sup>.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi<sup>(6,7)</sup>



**Nome:** leonurina.

**Formula Molecolare:**  $C_{14}H_{21}N_3O_5$  (peso molecolare = 311,3).

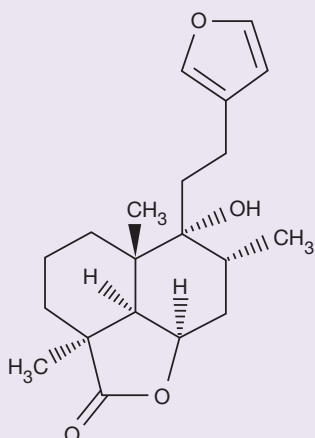
**Nome sistematico:** 4-(diaminometilideneamino)butil-4-idrossi-3,5-dimetossibenzoato.

**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:** marrubiina.

**Formula Molecolare:**  $C_{20}H_{28}O_4$  (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- $\alpha$ , 5a- $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 8a- $\alpha$ , 8b- $\alpha$ )).

**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<sup>(8)</sup>. Gli steli, le foglie e fiori sono le principali parti utilizzate<sup>(9,10)</sup>. 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<sup>(11)</sup>. Le foglie di *Leonotis leonurus* sono tradizionalmente fumate per alleviare gli attacchi epilettici<sup>(1,3)</sup>.

## 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<sup>(3)</sup>. I decotti sono applicati esternamente per il trattamento di eczemi, malattie della pelle, prurito e crampi muscolari<sup>(3)</sup>. Alcuni considerano l'arbusto un debole stupefacente e con effetti sedativi di scarso valore terapeutico<sup>(11)</sup>.

Il prodotto viene pubblicizzato su Internet come un sostituto della cannabis<sup>(12)</sup>. 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<sup>(13)</sup>. 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<sup>(13)</sup>.

## 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<sup>(14)</sup>, composti simili che si trovano nel *Marrubium vulgare* sono stati utilizzati in fitomedicina per il trattamento della tosse umida e malattie bronchiali<sup>(15)</sup>.

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<sup>(3)</sup>.

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<sup>(16)</sup>.

Gli estratti acquosi di foglie di *Leonotis leonurus* hanno mostrato possedere attività ipotensiva<sup>(17)</sup> e antielmintica<sup>(18)</sup>.

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<sup>(19)</sup>.

## 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<sup>(1)</sup>. 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<sup>(1)</sup>.

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, ADEDAPO 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*. [2<sup>nd</sup> Edition] 1962 London: Livingstone.
6. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
7. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 16<sup>th</sup> 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](http://en.wikipedia.org/wiki/Leonotis_leonurus).
13. [http://www.erowid.org/experiences/subs/exp\\_Leonotis\\_Leonurus.shtml](http://www.erowid.org/experiences/subs/exp_Leonotis_Leonurus.shtml).
14. VAN WYK BE, VAN OUDTSHOORN B, GERICKE N. *Medicinal plants of South Africa*, 2<sup>nd</sup> ed. Pretoria 2000 Briza Publications.
15. MARTINDALE: The complete drug reference. [34<sup>th</sup> 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.