



Smart Drugs



*Dipartimento del Farmaco
Istituto Superiore di Sanità - Roma*



Reparto Farmacodipendenza Tossicodipendenza e Doping
Osservatorio Fumo Alcol e Droga (OssFAD)
Dipartimento del Farmaco
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel. 06 49902909
Fax: 06 49902016
e-mail: zuccaro@iss.it

**Progetto Finanziato dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento Nazionale per le Politiche Antidroga**

Smart Drugs

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

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

In collaborazione con

Achille Patrizio Caputi,  Gioacchino Calapai,  Alessandro Oteri

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



Indice

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni si è assistito in Italia al progressivo incremento dei cosiddetti “smart-shop” negozi presenti in diverse nazioni europee da una quindicina d’anni e specializzati nella vendita di particolari prodotti erboristici diversi per origine o formulazione, chiamati genericamente “smart drugs”.

Con il termine smart-drugs, il cui nome significa letteralmente “droghe furbe”, si intendono tutta una serie di composti sia di origine naturale (vegetale) che sintetica che contengono vitamine, principi attivi di estratti vegetali, tra cui i più diffusi sono l’efedrina, la caffeina, la taurina ma anche sostanze con caratteristiche allucinogene. Le smart-drugs promettono di aumentare le potenzialità cerebrali, la capacità di apprendimento e memoria nonché di migliorare le “performance” fisiche di chi le assume ed anche di fornire effetti psichedelici di “visioni sensoriali ed allucinogene” particolari, percezioni, sensazioni, emozioni e processi mentali in genere. Attualmente esiste una grande confusione legata alla terminologia delle smart-drugs: si parla infatti contestualmente di droghe vegetali, droghe etniche, droghe etnobotaniche, droghe naturali, biodroghe, etc. Per taluni il termine smart-drugs indica tutta una serie di bevande energetiche o pastiglie stimolanti (che tentano di simulare l’effetto dell’ecstasy) che assicurano effetti eccitanti pur rimanendo nella legalità (caffeine, ginseng, etc.): vengono proposte e consumate soprattutto in ambienti giovanili (discoteche, rave party etc.) Per altri le smart-drugs si confondono molto più con le droghe naturali o droghe etniche, confinando il loro consumo ad ambienti più alternativi rispetto alla discoteca. In realtà, sembrerebbe che l’espressione prenda origine dal fatto che le smart drugs sono le “droghe furbe” perché non perseguite o perseguibili dalla legge, in quanto non presenti come tali o come principi attivi in esse contenuti nelle Tabelle legislative delle corrispondenti leggi che proibiscono l’uso di sostanze stupefacenti e psicotrope.

Gli smart-shop che in Italia sono già circa un centinaio, vendono non solo prodotti di origine naturale e sintetica (capsule contenenti ammine, neurotrasmettitori tipo GABA, ecc.) con marchio CE, ma vendono anche prodotti destinati alla coltivazione di piante (soprattutto funghi e canapa) e prodotti accessori destinati ad ottimizzare l’effetto derivato dall’assunzione di sostanze fumabili (cartine, filtri, pipe, bong, vaporizzatori). I frequentatori degli smart-shop appartengono a varie categorie sociali: studenti, che ricercano in questi negozi stimolanti cerebrali dal basso profilo tossicologico per la preparazione degli esami, adulti 40-60enni, soprattutto maschi, che ricercano alcune smart-drugs dalle proprietà simil-viagra, e poi i giovani che usano le smart drugs per i loro presunti effetti psichedelici, o semplicemente per curiosità. Gli smart-shop propongono lo “sballo” con prodotti “naturali”, erboristici, dunque “innocui” rispetto alle droghe più comunemente utilizzate per “tirarsi su”.

Ma ciò che è naturale, non sempre è innocuo. Dire che una droga è buona perché è “bio” è un’ingannevole forma di marketing. La gente compra senza pensare che anche sostanze quali morfina e cocaina hanno origini vegetali. La natura ci mette di fronte ad una serie pressoché inesauribile di nuove molecole, di cui spesso gli studiosi della materia fanno poco o nulla, lasciando a chi le commercia un buon margine di tempo prima che vengano effettuate ricerche mediche che possano farle dichiarare illegali. Si tratta di un rincorrersi tra medici e legislatori da una parte e chi propone le nuove droghe dall’altra, muovendosi di continuo sulla frontiera tra legale ed illegale in un campo difficilissimo da controllare. Spesso le varie “erbe” vengono vendute come “profumatori ambientali” o come “semi da collezione” ma gli “psiconauti” (come amano definirsi i consumatori di questi prodotti) sanno bene che queste erbe si fumano o si masticano. È storia recente quella della Salvia Divinorum, una pianta regolarmente e legalmente venduta negli smart shops (come profumatore ambientale) il cui incremento nell’uso tra i frequentatori di tali negozi ha destato la preoccupazione delle autorità competenti, le quali, dopo ricerche approfondite sugli effetti psicoattivi ed allucinogeni della pianta, hanno deciso di metterla al bando ed inserire il suo principio attivo, la Salvinorina A, nella Tabella 1 dell’elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui al DPR 309/90.

E poi ci sono i cocktail, i mix di diverse sostanze create dagli stessi gestori degli smart-shop: mentre infatti in Italia è in corso una riforma legislativa - in senso fortemente restrittivo - del settore erboristico, i titolari degli smart shops iniziano ad ideare, in piena legalità, sulla base di conoscenze del tutto empiriche e con l’aiuto di laboratori specializzati, mix di loro concezione. E gli ingredienti di questi ultimi hanno o possono indurre, ancor più per via di un effetto sinergico, influssi pronunciati sullo stato psicofisico.

E ancora, il problema della reperibilità di nuove sostanze via Internet. Basta navigare in rete per vedere che esiste un vero e proprio universo parallelo in cui i cibernetici si scambiano informazioni sulle varie sostanze, erbe, semi, su come e dove reperirli,

sulle modalità di preparazione degli stessi (quali i dosaggi, i modi di assunzione etc.). L'E-commerce permette inoltre di reperire una vasta gamma di prodotti: non solo smart drugs di origine vegetale a prezzi concorrenziali rispetto a quelli degli smart-shops, ma anche prodotti di sintesi quali le feniletilamine, le benzilpiperazine o i derivati della triptamina (2,5-dimetossi-4-metil-fenetilamina (2C-D), 4-bromo-2,5-dimetossi-β-fenetilamina (2C-B), 1-(8-bromo-2,3,6,7-tetraidrobenczo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-il)-2-aminoetano (2C-B-Fly), 4-etiltio-2,5-dimetossi-β-fenetilamina (2C-T-2), 4-iodo-2,5-dimetossi-β-fenetilamina (2C-I), and 4-etil-2,5-dimetossi-β-fenetilamina (2C-E), 1-(m-clorofenil)piperazina (M-CPP), 4-idrossi-N,N-diisopropiltriptamina (4-OH-DIPT) and 4-acetossi-N,N-diisopropiltriptamina (4-Acetossi-DIPT)). In Italia, molte di queste molecole sono già presenti nella tabella 1 dell'elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui al DPR 309/90, ma talune (es. 2CB-fly, 2 C-D, 2 C-E, M-CPP) non lo sono ancora e quindi al momento perfettamente legali. La stessa cosa accade in molti stati Europei (Francia, Germania, Olanda, ecc.). Inoltre nell'e-commerce il cliente sente più tutelata la propria privacy ed è portato ad acquistare nella segretezza: egli tuttavia può non essere correttamente informato dai gestori di questi siti circa i margini di legalità da rispettare.

Il fatturato totale delle “smart-drugs” ammonta ormai, secondo gli esperti, al miliardo di dollari l'anno. Il problema è che, nel caso delle “smart drugs” di natura vegetale, la letteratura scientifica è molto parca a riguardo: ci sono enormi difficoltà a reperire informazioni (principi attivi presenti, tossicità, farmacocinetica, farmacodinamica) sui principi attivi di cui sono costituite molte delle erbe vendute negli smart shops. Spesso, ci si trova di fronte a principi attivi di cui non si conosce poi molto, soprattutto per quel che riguarda gli effetti sull'uomo. In passato, intorno agli anni '60 c'è stato un certo interesse da parte degli studiosi nei confronti di molte piante e funghi allora utilizzati dai giovani “rivoluzionari”. Era l'epoca delle grandi contestazioni, degli hippy, delle nuove droghe emergenti: LSD, mescalina, psilocibina.

La letteratura di oggi sull'argomento si rifà soprattutto alla letteratura di questi anni. Anzi, le fonti più importanti circa la natura di questi principi attivi viene proprio da ricerche portate avanti negli anni '60. Sebbene molte “smart drugs” dalle incerte proprietà psicoattive vengono oggi commercializzate sottoforma di semi da collezione, profumatori ambientali, incensi, il dubbio che il loro reale utilizzo sia diverso da quello promosso in etichetta appare legittimo. In molti casi, ad esempio, il quantitativo in peso dei semi da collezione è tale da assicurare una dose efficace di sostanza psicoattiva. Il rivenditore si mette al riparo da qualunque contestazione in virtù del fatto che sulla confezione di suddetti semi è apposta un'apposita etichetta dove viene scongiurato un utilizzo diverso da quello per il quale vengono commercializzati.

Il messaggio che si vuole trasmettere mediante l'informazione contenuta in questa pubblicazione deve essere chiaro. Non si vuole agire come censori e vietare l'uso di qualunque prodotto erboristico dotato di una qualsivoglia attività farmacologica. Si arriverebbe al paradosso di vietare anche l'uso di erbe comunemente reperibili nei nostri giardini, tenuto conto del fatto che ogni pianta possiede in linea di principio un composto che può essere ritenuto in qualche modo farmacologicamente attivo. L'obiettivo deve essere un altro, e cioè rendere consapevoli gli individui che non esiste il concetto di prodotto sicuro perché naturale. E ancora, deve essere chiaro che se da una parte le medicine tradizionali affondano le loro origini nell'insieme delle conoscenze e delle pratiche basate su osservazioni ed esperienze trasmesse di generazione in generazione per la prevenzione e cura di disturbi fisici, dall'altra ci troviamo di fronte a consumatori moderni che utilizzano gli stessi principi attivi delle medicine tradizionali per scopi “voluttuari”. Utilizzare una “pasticca” a base di *ma huang* (princípio attivo: *efedra*), ad esempio, per migliorare le proprie prestazioni atletiche, o per passare una notte in allegria in discoteca, nulla ha a che vedere con l'uso dell'Efedra raccomandato dalla medicina tradizionale cinese. Fumare foglie essiccate di *Salvia divinorum* alla ricerca dello “sballo”, nulla ha a che vedere con l'utilizzo delle erbe allucinogene nella tradizione sciamanica sudamericana.

Il presente lavoro non si pone l'obiettivo di catalogare ed ordinare tutti i prodotti “vegetali” reperibili negli smart-shops. Si pone l'obiettivo di focalizzare l'attenzione dei lettori su quelli che, ad oggi, sulla base dei dati forniti dalla letteratura internazionale, sembrano essere i prodotti contenenti molecole dotate di una qualche attività psicoattiva (stimolanti, allucinogeni etc.) o il cui consumo possa dimostrarsi in qualche modo dannoso per la salute. Il principio guida infatti di chi si occupa di salute pubblica, è proprio quello di tentare di salvaguardare la salute degli individui non solo attraverso l'ausilio del legislatore, ma anche attraverso la promozione diretta di campagne di educazione/sensibilizzazione che forniscano all'utente le informazioni necessarie a difendere la propria salute. Va da sé che il compito di chi si occupa di salute pubblica debba anche essere quello di sensibilizzare/aggiornare il legislatore su tematiche emergenti o su apparenti contraddizioni che si vengono a creare nell'applicazione delle leggi in vigore nello Stato. Nel caso specifico delle smart drugs è possibile affermare che, se da una parte esiste una legge

che proibisce la detenzione e lo spaccio di determinate sostanze poiché considerate stupefacenti, dall'altra ci si trova di fronte alla possibilità di acquistare e detenere prodotti vegetali contenenti quei medesimi principi attivi poiché quelle piante (o parti di esse) non sono al momento incluse nella suddetta lista delle sostanze stupefacenti o psicotrope.

Modelli di classificazione dei prodotti “smart”

Una classificazione dei prodotti “smart” oggi in circolazione è difficoltosa: alcuni autori le suddividono per modalità di consumo, altri per classi chimico-fisiche, o per scopi d'uso (curiosità, miglioramento delle prestazioni, ricerca di effetti psicoattivi, “uso universitario”).

Classificazione dei prodotti smart per modalità di consumo

I prodotti commercializzati negli smart shop si suddividono fondamentalmente in funzione del fatto di essere pronti o meno all'uso. Tra i primi troviamo una gamma pressoché infinita di pillole, gocce, bevande (alcoliche od energetiche), “canne” preparate con erbe aromatiche, “snuffs” vegetali etc. Tra i secondi, troviamo preparati quali decotti o infusi. E ciò per quel che riguarda i prodotti di consumo. Poi c'è la serie di profumatori ambientali, incensi e semi da collezione, per i quali non è teoricamente previsto un uso sistemico. Da segnalare la presenza di tali prodotti oltre che “al naturale”, in misture composte più concentrate (riconoscibili attraverso la dicitura 10X o 15X): queste misture possono rivelarsi più dannose proprio in virtù del fatto che il principio attivo è stato estratto e riapplicato facendo sì che venga concentrato rispetto al prodotto “naturale”. Diverse sono le modalità di assunzione di questi prodotti. Alcuni vengono consumati con il supporto di alcuni strumenti quali pipe ad acqua (bong), vaporizzatori, etc.

Classificazione dei prodotti smart per classi chimico-fisiche

La maggior parte delle smart drugs sono vegetali e sono sostanze stimolanti. Possono genericamente essere suddivise in:

- Prodotti caffeinici
- Prodotti efedrinici
- Afrodisiaci (Damiana etc.)
- Eco-drugs (Semini hawaiani o messicani, khanna, assenzio)

Organizzazione della pubblicazione

La presente pubblicazione è stata organizzata in modo da suddividere le varie piante in altrettante “schede”. In ciascuna scheda vengono fornite in primo luogo le caratteristiche tassonomiche della specie vegetale in questione, il/i principio/i attivo/i che la caratterizza, dove è possibile reperirla allo stato naturale, a livello di quale porzione della pianta si concentra il principio attivo. Vengono inoltre fornite notizie essenziali sulle caratteristiche chimico-fisiche dei principi attivi, l'uso storico/tradizionale della pianta e quello invece attuale. Si passa successivamente a fornire informazioni rispetto a quella che è la legislazione in materia del singolo principio attivo. Vengono fornite infine notizie di carattere farmaco-tossicologico sui principi attivi presenti nella specie vegetale in esame. In ciascuna scheda è altresì possibile ottenere informazioni sulla procedura operativa da seguire qualora si voglia effettuare in laboratorio la determinazione di un dato principio attivo (determinazione quali-quantitativa). Nelle schede sono state incluse tutte quelle specie vegetali che risultano possedere, dai dati della letteratura internazionale, molecole con proprietà psicoattive e che vengono tuttavia frequentemente distribuite negli smart shop o vendute attraverso l'e-commerce su Internet.

Con la premessa che questo lavoro non vuole avere la presunzione di trattare in maniera esaustiva una tematica in continua evoluzione come quella relativa al problema delle smart drugs, si è cercato di fornire una base su cui costruire nel tempo l'approfondimento di ciascuna tematica, man mano che le indicazioni degli operatori del settore forniranno maggiori dettagli scientifici relativi alla sicurezza e non pericolosità dei composti in esame.

Abbreviazioni e sigle

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

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

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

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

TDL0: quantità minima di principio attivo tossica per la popolazione sottoposta a esperimento.

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

Amanita muscaria

(Ovolo malefico)



Nome: *Amanita muscaria*

Famiglia: *Amanitaceae*

Genere: *Amanita*

Specie: *Amanita muscaria* L. (Hooker)

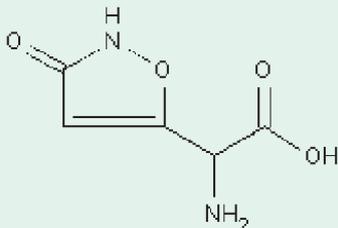
Sinonimi: *Agaricus pseudoauranticus* Buillard; Ovolo malefico; Segnabrise

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

Principio attivo: muscimolo, acido ibotenico, muscazone (18% di alcaloidi totali, 2,5% di acido ibotenico). Muscarina in minima quantità⁽¹⁾.

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

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



Nome: **ibotenico.**

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

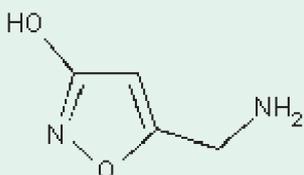
Nome sistematico: acido alfa-amino-2,3-diidro-3-oxo-5-Isoxazolacetico.

Numero di registro CAS: 2552-55-8.

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

UVmax: 230nm

Solubilità: solubile in acqua, alcol metilico e dimetilsolfossido.



Nome: **muscimolo.**

Formula Molecolare: $C_4H_6N_2O$ (peso molecolare = 114,¹).

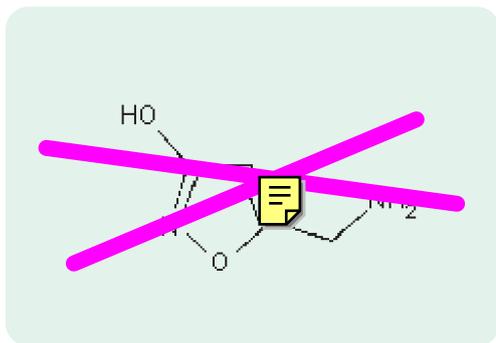
Nome sistematico: 5-(aminomil)- 3-Isoxazololo.

Numero di registro CAS: 2763-96-4.

Punto di fusione: 175°C;

UVmax: 230nm.

Solubilità: solubile in acqua.



Nome: Muscazone.

Formula Molecolare: C₅H₆N₂O₄ (peso molecolare = 158,1).

Nome sistematico: 5- acido acetico-alfa-amino-2,3-diidro-2-oxoossazolo.

Numero di registro CAS: 2255-39-2.

Punto di fusione: 175°C; λ_{max} : (pH 2-7) = 212 nm. (pH 12) = 220 nm.

Solubilità: Non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità del muscazone.

Uso storico

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

Uso attuale

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

Legislazione

In Italia nè l’acido ibotenico, nè il muscimolo ed il muscazone nè l’intero fungo o parti di esso sono inseriti nella Tabella 1 di cui all’art.14 del DPR n. 309/90. In molti paesi europei (Svezia, Norvegia, Olanda, Finlandia, Danimarca, Inghilterra) l’*Amanita muscaria* può essere legalmente comprata, venduta e posseduta. In Canada il fungo non risulta sottoposto a controllo. Negli Stati Uniti, in particolare nello stato della Louisiana, l’utilizzo della *Amanita muscaria* non è legale se riferito all’uomo, mentre la legge permette il possesso e la coltivazione per scopi rigorosamente estetici, paesaggistici e decorativi.

Proprietà farmaco-tossicologiche

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

Responsabili degli effetti psicotropi dell’*Amanita muscaria* sono l’acido ibotenico e il muscimolo, quest’ultimo derivato dalla decarbossilazione dell’acido ibotenico che si verifica in seguito ad essiccamento del fungo⁽⁶⁾. Entrambi i composti esercitano

effetti neurotossici, dopo avere attraversato la barriera emato-encefalica probabilmente tramite l'ausilio di un trasportatore⁽⁷⁻⁸⁾. In particolare è stato osservato che l'acido ibotenico, strutturalmente correlato all'acido glutammico, causa eccitazione, mentre il muscimolo essendo più simile al GABA, esercita un effetto depressivo⁽⁹⁾. L'effetto allucinogeno del muscimolo è circa 5 volte superiore rispetto a quello dell'acido ibotenico.

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

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

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

Tossicità

Nel ratto, la somministrazione intraperitoneale di un estratto acquoso di *Amanita muscaria*, induce alterazioni a carico di alcuni parametri emato-chimici. In particolare si osserva ridotta attività dell'acetilcolinesterasi, riduzione dei livelli epatici di glicogeno con conseguente incremento della glicemia e riduzione dell'azotemia. Non viene invece modificata l'attività delle transaminasi sieriche e non sono compromessi organi vitali quali fegato e reni. Nel giro di 6 ore i valori modificati dalla ingestione del fungo tendono a normalizzarsi⁽¹¹⁾.

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

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

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

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

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

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

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

Dati relativi alla tossicità acuta del Muscimolo⁽¹⁴⁾

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

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

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

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

Effetti avversi

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

Negli avvelenamenti gravi possono manifestarsi tremori o convulsioni tonico-cloniche con perdita della coscienza, perdita dei riflessi e coma. L'exitus, raro alle dosi allucinogene, può avvenire in seguito all'ingestione di oltre 10 funghi. Sporadicamente

possono verificarsi sudorazione e ipersalivazione. Infine si può manifestare amnesia retrograda⁽¹⁵⁾.

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

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

Interazioni farmacologiche

Non sono riportate possibili interazioni farmacologiche.

Effetti in gravidanza

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

DETERMINAZIONI ANALITICHE

ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DEL MUSCIMOLO E DELL'ACIDO IBOTENICO

NELL'*Amanita muscaria*. (tratto da GENNARO MC, GIACOSA D, GIOANNINI E, ANGELINO S. Hallucinogenic species in *Amanita muscaria*. Determination of muscimol and ibotenic acid by ion-interaction HPLC. J.Liq.Chrom. & Rel.Technol. 1997; 20: 413-424) 

L'analisi viene eseguita su funghi *Amanita muscaria* (testa e gambo) mediante un cromatografo liquido con rivelatore ad assorbimento di luce ultravioletta.

Estrazione del campione

I funghi vengono puliti e la testa e il gambo polverizzati separatamente, in un mortaio. Dopo sonicazione per 15 minuti, il succo viene separato dalla polpa. Per migliorare il recupero, la polpa è lavata per due volte con acqua ultrapura. Il succo viene diluito 1/1300 (v/v) in acqua ultrapura e filtrato attraverso una membrana di 0,22 μm in nylon prima dell'analisi in cromatografia liquida accoppiata ad un rivelatore ad assorbimento di luce ultravioletta.

Condizioni analitiche

Colonna cromatografica: Spherisorb S5 ODS-2 (250 x 4,6 mm, 5 μm)

Pre-colonna: Lichrospher RP-18,5 μm

Fase mobile: 5 mM octilammonio ortofosfato soluzione acquosa pH 6,4

Flusso: 1 ml/min

Rivelatore: spettrofotometro ad assorbimento di luce ultravioletta (230 nm, 254 nm)

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Muscimolo: 5 minuti

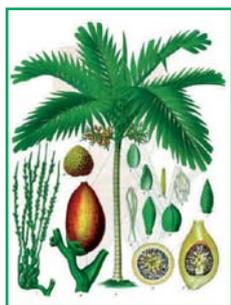
Acido ibotenic: 8 minuti

Standard

Gli standard di muscimolo e acido ibotenic utilizzati nelle analisi dei campioni sono reperibili presso la ditta Sigma-Aldrich (Milano, Italia).

Areca catechu

(Areca-nut)



Nome: *Areca catechu* Linn

Famiglia: *Areceaceae (Palmae)*

Genere: *Areca* L.

Specie: *Areca catechu* Linn

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

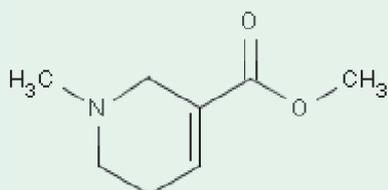
Provenienza: Originaria di Ceylon (Sri Lanka), Malesia, viene tuttavia coltivata in tutto il Sud-est asiatico, in India ed in alcune regioni dell'Africa centro-orientale

Principio attivo: arecolina, arecaidina, guvacina e guvacolina

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

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

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



Nome: arecolina.

Formula Molecolare: C₈H₁₃NO₂ (peso molecolare= 155,1).

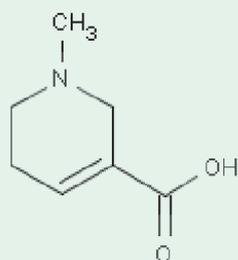
Nome sistematico: 1,2,5,6,tetraidro-1-metil-3-acido piridincarbossilico metilestere.

Numero di registro CAS: 63-75-2.

Punto di fusione: < 25°C.

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

Solubilità: l'arecolina è solubile in cloroformio, acqua, etere.



Nome: Arecaidina.

Formula Molecolare: C₇H₁₁NO₂ (peso molecolare= 141,1).

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

Numero di registro CAS: 99-04-7.

Punto di fusione: 232°C.

UVmax: non esistono dati in letteratura riguardanti l'UVmax di questo composto

Solubilità: l'arecaidina è solubile in acqua

Uso storico

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

Uso attuale

L'areca-nut (il frutto o noce dell'*Areca catechu*) è comunemente consumata dalle popolazioni asiatiche e dalle comunità asiatiche emigrate in Europa e nel Nord America. In questo ultimo caso il consumo sembrerebbe legato anche all'aspetto religioso, le comunità indiane Hindu nel Regno Unito sono le maggiori consumatrici di betel nut (fino ad un 80% degli adolescenti ed adulti della comunità), mentre le comunità Sikh ne consumano meno (un 50% di adolescenti ed adulti) ed infine è poco diffusa fra i mussulmani indiani, pachistani, ecc⁽⁴⁾. Tipicamente, la noce viene masticata dopo essere stata suddivisa in porzioni sottili, combinata con una varietà di altri prodotti naturali (tra i quali il tabacco), e avvolta in una foglia di pepe betel (*Piper betle*). Nella medicina tradizionale indiana, il Betel (sia il "sigaro" nel suo insieme che l'areca-nut da sola), è raccomandata specialmente per i suoi effetti lassativi e carminativi⁽⁵⁾. Esiste comunque un consumo legato a credenze popolari più che scientifiche, che attribuiscono alla pianta effetti di senso di benessere, palpitazioni (quindi effetto stimolante afrodisiaco), prontezza dei riflessi, resistenza alla fame. Inoltre, le donne asiatiche in gravidanza masticano l'areca nut per prevenire la nausea mattutina⁽⁵⁾. Circa 200 milioni di persone masticano regolarmente Betel nel Pacifico Occidentale e nell'Asia meridionale, si stima in 600 milioni il numero delle persone che nel mondo mastica areca-nut secondo diverse modalità di consumo: cioè, circa il 10-20% della popolazione mondiale assume una qualche forma di areca-nut^(3,6). Solo altre tre molecole psicoattive (nicotina, etanolo e caffeina) sono consumate più frequentemente dell'areca nut⁽⁶⁾.

Legislazione

In Italia nè l'arecolina, nè l'arecaidina nè l'intera pianta o parti di essa sono inseriti nella Tabella I dell'elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art.14 del DPR n. 309/90.

Non sono noti provvedimenti legislativi restrittivi a carico dell'areca-nut o dei suoi principi attivi nei diversi paesi della Comunità Europea.

Non sono noti provvedimenti legislativi restrittivi a carico dell'areca-nut o dei suoi principi attivi negli Stati Uniti.

Proprietà farmaco-tossicologiche

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

L'arecolina è in grado di interagire sia con i recettori muscarinici sia con quelli nicotinici, producendo effetti colino-mimetici che si manifestano con bradicardia, ipotensione, miosi, incremento del tono muscolare ed incremento delle secrezioni salivare, gastrica, pancreatico, bronchiale e lacrimale⁽⁷⁾.

L'arecolina inoltre è un inibitore competitivo del neurotrasmettitore acido gamma ammino butirrico (GABA) in grado di legarsi ai suoi recettori: in questo modo l'arecolina impedisce la neurotrasmissione GABAergica ed i suoi effetti inibitori a carico della trasmissione nervosa. Così, mentre le benzodiazepine (ad esempio: il diazepam) potenziano l'attività inibitrice del GABA sull'attività bioelettrica del cervello e quindi la sua azione tranquillizzante, l'arecolina agendo come GABA inibitore, genera effetti stimolanti o euforizzanti che sono opposti, in sostanza, a quelli ansiolitici prodotti dalle benzodiazepine⁽⁸⁾.

L'arecaidina produce i medesimi effetti parasimpaticomimetici dell'arecolina: interferisce, nel topo, con il suo comportamento, riducendo la motilità dell'animale ed il suo desiderio di esplorazione dell'ambiente. Studi effettuati *in vitro* su porzioni di cervello di ratto, hanno mostrato come sia l'arecaidina che la guvacina possano agire come inibitori substrato-competitivi dell'uptake del GABA⁽²⁾. È stato dimostrato anche che l'arecolina incrementa i livelli di acetilcolina cerebrale nel ratto⁽⁹⁾.

Gli estratti ottenuti dalle noci di betel esercitano effetti sia antidepressivi in modelli animali (topo), con un meccanismo riconducibile all'inibizione delle monoamminossidasi (MAO)⁽¹⁰⁾, sia effetti antidepressivi attribuibili ai tannini che sembrano in grado di agire attraverso l'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)⁽¹¹⁾.

Tossicità

Nei topi, la somministrazione orale di un estratto alcolico anidro di betel nut, alle dosi di 0,5, 1 e 3 gr/kg ha evidenziato una bassa tossicità acuta. Gli effetti osservati sono stati: assenza di riflesso corneale, atassia ed incremento del ritmo respiratorio⁽¹²⁾. La somministrazione orale cronica di un estratto alcolico anidro per 3 mesi alla dose di 100 mg/kg determina un incremento della mortalità. Gli animali trattati con tale estratto mostrano un incremento dei livelli di globuli bianchi e di emoglobina. Questa maggiore attività delle cellule del midollo osseo è stata attribuita ai tannini e agli alcaloidi contenuti nella noce di betel⁽¹²⁾.

Dati relativi alla tossicità acuta dell'arecolina⁽¹³⁾

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

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

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

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

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

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

È stato osservato nel ratto che una dieta arricchita con betel in una percentuale uguale o superiore al 15% causa un quadro tossico caratterizzato da: necrosi delle mucose orale e intestinale, splenomegalia, depositi di grasso nel fegato e ritardo nello sviluppo scheletrico⁽¹⁴⁾.

Non sono noti dati di tossicità relativi all'arecaidina.

Effetti avversi

L'assunzione di betel nut è stata associata allo sviluppo di patologie cardiovascolari. Livelli elevati di omocisteina, associabili ad un incrementato rischio di cardiopatie ischemiche, sono stati osservati nei masticatori abituali di noci di betel. In letteratura si ritrova il caso di un paziente affetto da pregressa patologia coronarica che ha manifestato un infarto del miocardio in seguito all'assunzione di betel nut. L'arecolina, contenuta nelle noci di betel può infatti causare spasmo delle arterie coronariche con un meccanismo patogenetico riconducibile ad un effetto parasimpatico-mimetico che si esplica sui vasi con danno endoteliale⁽¹⁵⁾.

In un altro caso un paziente dopo avere masticato noce di Betel è deceduto, nonostante i ripetuti tentativi di debridamento, a causa di infarto acuto del miocardio con fibrillazione ventricolare⁽¹⁶⁾.

L'uso di betel nut può causare tachicardia ed aumento della pressione sanguigna. Oltre la metà degli utilizzatori cronici di tale droga dichiara di avere palpitazioni. L'accelerazione del battito cardiaco insorge entro 2 minuti dall'inizio della masticazione di betel, raggiunge un picco entro 4-6 minuti e termina mediamente entro 18,8 minuti. Inoltre, l'incremento medio dei battiti cardiaci (espresso come battiti/minuto) è pari a 17 per i nuovi assuntori, 16,2 per gli assuntori occasionali e 13,3 per gli assuntori abituali. La durata degli effetti è maggiore nei nuovi consumatori rispetto ai consumatori abituali: $t_{1/2} = 1,5$ ore.

Le noci di betel contengono quantità significative di rame che possono incrementare l'attività della lisil ossidasi, enzima rame-dipendente che interviene nella formazione dei legami crociati tra collagene ed elastina, rendendo le fibre del collagene maggiormente resistenti alla degradazione. Ciò potrebbe favorire lo sviluppo di aterogenesi a livello dei vasi sanguigni maggiori^(17,18).

L'uso cronico di noci di betel può causare la deplezione di vitamina B12. Test di laboratorio effettuati su 11 soggetti che assumevano betel nut da almeno 35 anni hanno dimostrato una notevole riduzione dei livelli ematici di tale vitamina⁽¹⁹⁾.

A livello del SNC l'arecolina esercita effetti muscarinici (miosi, riduzione del senso di fatica, aumento dell'attenzione e della concentrazione, agitazione seguita da una fase di depressione e prostrazione) mediati da un incremento dei livelli di acetilcolina e associati a senso di benessere^(19,20). Nei soggetti che per la prima volta assumono betel nut si possono manifestare vertigini⁽³⁾.

L'uso di betel nut è stato associato allo sviluppo di diabete⁽¹⁷⁾. In particolare è stato dimostrato nel topo che circa l'8,5% degli animali sottoposti a somministrazione di tale droga sviluppa diabete non-insulino dipendente⁽²²⁾.

In letteratura è riportato il caso di due persone che hanno manifestato una sindrome reversibile denominata "milk alkali", caratterizzata da iperglicemia, alcalosi metabolica ed insufficienza renale, in seguito all'assunzione di betel nut associata ad una pasta alcalina composta principalmente da gusci di ostriche⁽²³⁾.

A livello gastrointestinale l'assunzione di betel nut può causare irritazione e crampi intestinali. L'arecolina, somministrata per via orale, può provocare l'insorgenza di nausea e vomito causando al contempo aumento della peristalsi^(21,24).

La bocca ed i denti dei soggetti che masticano continuamente betel nut insieme a calce spenta si macchiano rapidamente assumendo un colore variabile dal rosso al marrone, questi inoltre manifestano intorbidimento della lingua e secchezza delle fauci. I nuovi utilizzatori possono sperimentare un senso di costrizione alla gola e all'esofago^(7,3,25).

Circa lo 0,5% degli utilizzatori cronici di betel nut sviluppa una fibrosi sottomucosa orale, una patologia caratterizzata da atrofia epiteliale e accumulo di collagene nella mucosa orale. Responsabili di questo effetto avverso sembrano essere le catechine ed i tannini presenti nella pianta, i quali agiscono stabilizzando il collagene e rendendolo resistente alle collagenasi sia umane che batteriche⁽²⁶⁾. Il 15% di questi soggetti sviluppa successivamente anomalie tissutali (atipie) mentre nel 7% dei casi si verifica l'insorgenza di carcinoma a cellule squamose⁽²⁷⁾.

In letteratura si possono ritrovare la descrizione di una serie di casi clinici di fibrosi sottomucosa orale ed un caso di lichen planus associati all'uso di noci di betel⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Nei topi la somministrazione cronica di betel nut ha determinato un incremento ematico dei livelli degli enzimi dei citocromi B5 e P450, della malondialdeide e della glutazione S-trasferasi (GST)⁽³¹⁾.

L'arecolina, a causa dei suoi effetti colinergici determina broncostrizione e può esacerbare i casi di asma^(7,32). In letteratura si riportano i casi di due pazienti asmatici che sono stati ospedalizzati a causa di un severo attacco di asma in seguito all'assunzione di betel nut⁽²⁰⁾.

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

Dipendenza e tolleranza

Non è ad oggi del tutto chiaro se il consumo di areca nut sia in grado di indurre dei veri e propri fenomeni di dipendenza. Tuttavia in seguito all'uso cronico di Betel si sviluppa una tolleranza molto simile a quella che si ha con le sigarette⁽¹⁹⁾. Inoltre, le persone che smettono di assumere il Betel possono manifestare episodi di psicosi tossiche reversibili caratterizzate da allucinazioni e da idee maniacali⁽⁷⁾.

Altri sintomi comunemente riportati in seguito alla sospensione dell'assunzione di Betel sono: alterazioni dell'umore, riduzione della concentrazione, disturbi del sonno ed incremento dell'appetito⁽¹⁹⁾.

Cancerogenicità

Oltre al carcinoma a cellule squamose, l'assunzione di Betel può essere associata ad un elevato rischio di insorgenza di altri tipi di tumore.

Negli utilizzatori abituali di betel nut si manifesta leucoplachia una lesione pre-cancerosa che si traduce successivamente in cancro della bocca⁽³³⁾.

L'effetto cancerogenetico sembra essere dovuto agli elevati livelli di nitrosamine (derivanti dal metabolismo degli alcaloidi) presenti nella saliva degli utilizzatori di tale droga⁽⁷⁾. L'effetto citotossico e genotossico sulle cellule dell'epitelio buccale è stato osservato in particolare per il 3-(N-nitrosometilamino) proprionitrile⁽³⁴⁾.

Gli estratti acquosi ed acetici di betel nut sono in grado di indurre cancro all'esofago, alla laringe e tumori gastrointestinali; l'incidenza di cancro all'esofago è paragonabile a quella che si manifesta negli utilizzatori di tabacco. Questi estratti sono in grado di provocare rotture del DNA negli epatociti degli animali da esperimento⁽³⁵⁾. *In vitro* l'alcalinità della calce incrementa la generazione di specie reattive dell'ossigeno responsabili degli effetti tossici sul DNA⁽³⁶⁾. L'abitudine a masticare insieme calce e betel potrebbe quindi potenziare i meccanismi carcinogenetici.

Nei topi, la noce di betel associata alla calce induce lo sviluppo di papillomi dell'epitelio vaginale, ispessimento della mucosa

vaginale ed alterazioni dell'epitelio e della sottomucosa vaginale. Questo tipo di tumore può metastatizzare a livello polmonare, renale e intraperitoneale⁽³⁷⁾.

Teratogenicità

Non sono disponibili dati di teratogenicità sugli esseri umani. La teratogenicità è stata comunque dimostrata nel modello animale⁽³⁸⁾. Uno studio condotto sugli embrioni di pollo ha dimostrato che l'estratto alcolico causa in tali embrioni una mortalità dose dipendente. Sono state inoltre osservate malformazioni a carico dei visceri, delle estremità e riduzione del peso corporeo⁽³⁹⁾.

Effetti in gravidanza

Non sono disponibili evidenze scientifiche per quanto riguarda l'uso della noce di betel in gravidanza. Tuttavia, **numer** **indi-** **cano** che l'areca possiede un potenziale genotossico, mitogenico e clastogenico (causa rotture cromosomiali) soprattutto **quan-** **do** combinata con il tabacco^(40,41).

L'arecolina è in grado di attraversare la placenta. L'analisi dei meconi di 32 neonati, figli di madri asiatiche che avevano assunto betel nut durante la gravidanza, ha rivelato la presenza di **arecolina** in 6 di questi bambini in un range di concentrazione variabile tra 0,006 e 0,012 µg/g⁽⁴²⁾. Due di questi neonati presentavano basso peso alla nascita, ipotonia, ritardo di crescita uterina ed uno di essi mostrò una sindrome di astinenza neonatale attribuibile all'arecolina⁽⁴²⁾. A fronte di un peso medio alla nascita più basso nei bambini le cui madri consumavano **betel** in gravidanza, si è potuta osservare tuttavia una minore frequenza in questi bambini dell'insorgenza di ittero neonatale⁽⁴³⁾.

Interazioni farmacologiche

Le interazioni farmacologiche delle noci di betel sono da attribuire alle proprietà colinergiche degli alcaloidi in esse contenuti. L'assunzione di Betel può pertanto antagonizzare gli effetti farmacologici dei farmaci anti-muscarinici e potenziare invece l'efficacia degli agonisti colinergici⁽³⁸⁾.

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

Interazioni farmacologiche possono manifestarsi in particolare con:

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

DETERMINAZIONI ANALITICHE

ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELL'ARECOLINA NELLA NOCE DI *Areca catechu*.

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

L'analisi viene eseguita su una noce di Areca Nut mediante cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrometro di massa.

Estrazione del campione

La noce di Areca Nut (100 mg) viene tagliata in piccole porzioni e polverizzata mediante mulino a palle. Successivamente si aggiungono 1ml di una soluzione di cloruro di ammonio a pH 9,5 e 5 ml di una soluzione formata da 95% di cloroformio e 5% di isopropanolo. I tubi di vetro vengono poi messi su un agitatore di tipo orizzontale per 5 minuti e successivamente centrifugati a 2000 giri per 5 minuti. Dopo centrifugazione, la fase organica viene trasferita in nuovi tubi dove vengono aggiunti 2,5 ml di acido cloridrico 0,5M. Si centrifugano nuovamente i campioni a 2000 giri per 5 minuti e successivamente la fase organica viene neutralizzata con 7ml di idrossido di sodio 1 M ed alcalinizzata con 2 ml di cloruro di ammonio a pH 9,5. Infine si esegue una nuova estrazione con 5 ml di una soluzione formata da 95% di cloroformio e 5% di isopropanolo. La fase organica viene evaporata sotto flusso di azoto ed il residuo viene disciolto in 100 µl acetato di ammonio 10 mM a pH 4,3. Vengono iniettati 20 µl nel cromatografo liquido.

Condizioni analitiche:

Colonna: Phenomenex Luna C18 (150 x 4,6mm x 3 μm)
 Fase Mobile: 90% Acetonitrile / 10 mM (pH 3) e 10% acetonitrile
 Modalità di separazione : isocratica
 Flusso cromatografico: 0,5 ml/min
 Volume di iniezione: 20 μl
 Modalità di massa: elettrospray (ESI)
 Temperatura: 350°C
 Pressione: 40 psi
 Capacità di carica: 1550 V
 Tensione: 110V

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Arecolina: 4,5 minuti
Pilocarpina: 8,1 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Arecolina: m/z: 156, 140, 118
Pilocarpina: m/z: 209, 96, 95

Standard

Gli standard di arecolina e pilocarpina (standard interno) utilizzati nelle analisi sono stati acquistati presso la ditta Sigma-Aldrich (Milano, Italia).

CURVA DI CALIBRAZIONE

Le soluzioni standard degli analiti (1 mg/ml) vengono preparate in alcol metilico e conservate a -20°C. Le soluzioni standard di lavoro e di calibrazione (range di concentrazioni: 0,1- 10 μg/ml) sono preparate giornalmente diluendo opportunamente le soluzioni madri con alcol metilico. La concentrazione dello standard interno risulta pari a 10 μg/ml.

RISULTATI

L'analisi della noce di arancio con la metodologia sopra riportata ha evidenziato una quantità di principio attivo pari a 105,45 ng/mg di noce.

ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELL'ARECOLINA NEL MECONIO, SANGUE DI CORDONE, URINA FETALE, PLACENTA E MATRICE CHERATINICA

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

Estrazione del campione

Ad 1 g di meconio, 1 ml di sangue di cordone, 1 ml di urina, 500 mg di placenta si aggiungono 1ml di una soluzione di cloruro di ammonio a pH 9,5 e 5 ml di una soluzione formata da 95% di cloroformio e 5% di isopropanolo. Per quanto riguarda la

matrice cheratinica, 50 mg di capelli vengono digeriti con 2 ml di idrossido di sodio 12 M a 40°C per 18 ore. Successivamente anche alla matrice cheratinica si aggiungono 1ml di una soluzione di cloruro di ammonio a pH 9,5 e 5 ml di una soluzione formata da 95% di cloroformio e 5% di isopropanolo. I tubi di vetro vengono poi messi su un agitatore di tipo orizzontale per 5 minuti e successivamente centrifugati a 2000 giri per 5 minuti. Dopo centrifugazione la fase organica viene trasferita in nuovi tubi dove vengono aggiunti 2,5 ml di acido cloridrico 0,5 M. Si centrifugano nuovamente i campioni a 2000 giri per 5 minuti e successivamente la fase organica viene neutralizzata con 1 ml di idrossido di sodio 1 M ed alcalinizzata con 2 ml di cloruro di ammonio a pH 9,5. Infine si esegue una nuova estrazione con 5 ml di una soluzione formata da 95% di cloroformio e 5% di alcol isopropilico. La fase organica viene evaporata sotto flusso di azoto ed il residuo viene disciolto in 100 µl di ammonio 10 mM a pH 4,3. Vengono iniettati 20 µl nel cromatografo liquido.

Condizioni analitiche del cromatografo liquido

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

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

Modalità di separazione: isocratica

Flusso: 0,5 ml/min

Volume di iniezione: 20 µl

Modalità di massa: elettrospray (ESI)

Temperatura: 350°C

Pressione: 40 psi

Capacità: 1550 V

Voltaggio: 110V

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Arecolina: 4,5 minuti

Pilocarpina: 8,1 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Arecolina: m/z: 156, 140, 118

Pilocarpina: m/z: 209, 96, 95

Standard

Gli standard di arecolina e pilocarpina (standard interno) utilizzati nelle analisi sono stati acquistati presso la ditta Sigma-Aldrich (Milano, Italia).

CURVA DI CALIBRAZIONE

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

I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 0,85 µg/g o 0,85 µg/ml, 0,12 µg/g o 0,12 µg/ml e 0,012 µg/g o 0,012 µg/ml vengono preparati aggiungendo le soluzioni metanoliche a campioni di meconio, sangue di cordone, urina e placenta precedentemente testati come drug-free. Anche per quanto riguarda la matrice cheratinica I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 8 ng/mg, 3,2 ng/mg e 0,5 ng/mg vengono preparati aggiungendo le soluzioni metanoliche a campioni di capelli precedentemente testati come drug-free. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch anali-

tico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione. L'analisi quantitativa è stata effettuata comparando i picchi identificati dallo ione m/z 156 dell'arecolina con lo ione m/z 209 della pilocarpina utilizzata come standard interno.

RISULTATI

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

meconio:	0,008 µg/g
urine:	0,01 µg/g
sangue di cordone:	tracce
placenta:	0,01 µg/g
capelli:	1,71 ng/mg nel caso che la Areca Nut venga fumata
capelli:	1,18 ng/mg nel caso che la Areca Nut venga masticata

ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELL'ARECOLINA ED ARECAIDINA NELLA NOCE DI *Areca catechu*.

(tratto da: LORD G., LIM C.F., VARNAKULASURIYA S., PETERS T.J. Chemical and analytical aspects of areca nut. *Addict Biol.* 2002; 7: 97-102) (1)

L'analisi per la determinazione dell'arecolina ed arecaidina nella noce di Areca Nut viene eseguita mediante elettroforesi capillare accoppiata ad un rivelatore UV visibile.

Estrazione del campione

100 mg di noce di Areca Nut vengono tagliati in piccole parti e polverizzati mediante macinazione. Il materiale polverizzato viene trasferito in un tubo da centrifuga e sonicato per 10 minuti in un bagno ad ultrasuoni. Successivamente il campione viene centrifugato a 14000 rpm per 5 minuti ed il supernatante, prelevato e filtrato in un filtro di 0,2 µm, viene utilizzato per l'elettroforesi capillare.

Condizioni analitiche:

Colonna: colonna capillare (75 cm x 50µm)

Fase Mobile: acetato di ammonio (100 mM) e acido acetico (pH 4,6)

Voltaggio applicato: 20 kV

Temperatura: 20°C

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate:

Arecolina: 7,3 minuti

Arecaidina: 12,9 minuti

Standard:

Gli standard di arecolina ed arecaidina utilizzati nelle analisi sono stati acquistati presso la ditta Sigma Chemical Co. (Poole, Dorset, UK).

CURVA DI CALIBRAZIONE

Essendo un lavoro di tipo qualitativo non è stata effettuata una curva di calibrazione.

RISULTATI

La metodica utilizzata nel lavoro ha permesso una valutazione solo di tipo qualitativo ed identificativo per arecolina ed arecaidina.

Bibliografia generale

1. LORD GA, LIM CK, WARNAKULASURIYA S, PETERS TJ. Chemical and analytical aspects of areca nut. *Addict Biol.* 2002; 7: 99-102.
2. CHU NS. Effects of betel chewing on the central and autonomic nervous systems. *J Biomed Sci.* 2001; 8: 229-236.
3. NORTON SA. Betel: consumption and consequences. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 81-88.
4. WARNAKULASURIYA S. Areca nut use following migration and its consequences. *Addict Biol.* 2002; 7: 127-132.
5. YANG MS, CHANG FT, CHEN SS, LEE CH, KO YC. Betel quid chewing and risk of adverse pregnancy outcomes among aborigines in southern Taiwan. *Public Health.* 1999; 113: 89-92.
6. GUPTA PC, WARNAKULASURIYA S. Global epidemiology of areca nut usage. *Addict Biol.* 2002; 7: 77-83.
7. PICKWELL SM, SCHIMELPFENING S, PALINKAS LA. 'Betelmania'. Betel quid chewing by Cambodian women in the United States and its potential health effects. *West J Med* 1994; 160: 326-330.
8. BOUCHER BJ, MANNAN N. Metabolic effects of the consumption of Areca catechu. *Addict Biol.* 2002; 7: 103-110.
9. MOLINENGO L, FUNDARO AM, CASSONE MC. Action of a chronic arecoline administration on mouse motility and on acetylcholine concentrations in the CNS. *J Pharm Pharmacol.* 1988; 40: 821-822.
10. DAR A & KHATOON S. Antidepressant effects of ethanol extract of Areca catechu in rodents. *Phytotherapy Res.* 1997; 11: 174-176.
11. INOKUCHI J-I, OKABE H, YAMAUCHI T, NAGAMATZU A, NONAKA G, NISHIOKA I. Antihypertensive substance in seeds of Areca catechu L. *Life Sci.* 1986; 38: 1375-1382.
12. SHAH AH, QUERESHI S, TARIQ M. Toxicity studies on six plants used in the traditional Arab system of medicine. *Phytother Res.* 1989; 3: 25-29.
13. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
14. SAIKIA M & VAIDEHI MP. Studies on the pathological effects of feeding betel nut meal in albino rats. *Br J Exp Path.* 1983; 64: 515-517.
15. HUNG DZ, DENG JF. Acute myocardial infarction temporally related to betel nut chewing. *Vet Hum Toxicol.* 1998; 40: 25-28.
16. DENG JF, GER J, TSAI WJ, KAO WF, YANG CC. Acute toxicities of betel nut: rare but probably overlooked events. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001; 39: 355-360.
17. TRIVEDY C & WARNAKULASURIYA S. Areca nuts can have deleterious effects. *BMJ* 1999; 318: 1287.
18. TRIVEDY C, BALDWIN D, WARNAKULASURIYA S, JOHNSON N, PETERS T. Copper content in Areca catechu (betel nut) products and oral submucous fibrosis. *Lancet* 1997; 349: 1447.
19. WINSTOCK AR, TRIVEDY CR, WARNAKULASURIYA KAAS, PETERS TJ. A dependency syndrome related to areca nut use: some medical and psychological aspects among areca nut users in the Gujarat community in the UK. *Addiction Biol* 2000; 5:173-179.
20. TAYLOR RF, AL-JARAD N, JOHN LM, CONROY DM, BARNES NC. Betel nut and chewing and asthma. *Lancet* 1992; 339: 1134-1136.
21. MUJUMDAR AM, KAPADI AH, PENDSE GS. Chemistry and pharmacology of betel nut Areca catechu Linn. *J Plantation Crops.* 1979; 7: 69-92.
22. MANNAN N, BOUCHER BJ, EVANS SJW: Increased waist size and weight in relation to consumption of Areca catechu (betel nut); a risk factor for increased glycaemia in Asians in East London. *Brit J Nutrition.* 2000; 83: 267-275.
23. WU KD, CHUANG RB, WU FL, HSU WA, JAN IS, TSAI KS. The milk alkali syndrome caused by betel nuts in oyster shell paste. *Clin Toxicol.* 1996; 34(6):741-745.
24. ARJUNGI VKN. Areca nut. *Arzneim-Forsch (Drug Res)* 1976; 26: 951-956.
25. FARNSWORTH ER. Betel nut--its composition, chemistry, and uses. *Sci in New Guinea.* 1976; 4: 85-90.
26. SCUTT A, MEGHJI S, CANNIFF JP, HARVEY W. Stabilisation of collagen by betel nut polyphenols as a mechanism in oral submucous fibrosis. *Experimentia* 1987; 43: 391-393.
27. CANNIFF JP & HARVEY W. The aetiology of oral submucous fibrosis: the stimulation of collagen synthesis by extracts of areca nut. *Int J Oral Surg.* 1981; 10:163-167.
28. ANIL S, BEENA VT. Oral submucous fibrosis in a 12-year-old girl: case report. *Pediatr Dent.* 1993; 15: 120-122.
29. SHAH B, LEWIS MA, BEDI R. Oral submucous fibrosis in a 11-year-old Bangladeshi girl living in the United Kingdom. *Br Dent J.* 2001; 191: 130-132.
30. STOOPLER ET, PARISI E, SOLLECITO TP. Betel quid-induced oral lichen planus: a case report. *Cutis.* 2003; 71: 307-311.
31. SINGH A & RAO AR. Modulatory influence of areca nut on the mouse hepatic xenobiotic detoxication system and skin papillomagenesis. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1995; 15: 135-146.
32. FUGH-BERMAN A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134-138.
33. SHIU MN, CHEN THH, CHANG SH, HAHN LJ. Risk factors for leukoplakia and malignant transformation to oral carcinoma: a leukoplakia cohort in Taiwan. *Br J Cancer.* 2000; 82: 1871-1874.
34. SUNDQVIST K, LIU Y, NAIR J, BARTSCH H, ARDVIDSON K, GRAFSTROM RC. Cytotoxic and genotoxic effects of Areca nut-related compounds in cultured human buccal epithelial cells. *Cancer Res.* 1989; 49: 5294-5298.
35. SHARAN RN & WARY KK. Study of unscheduled DNA synthesis following exposure of human cells to arecoline and extracts of betel nut in vitro. *Mutat Res.* 1992; 278: 271-276.
36. NAIR UJ, FRIESEN M, RICHARD I, MacLENNAN R, THOMAS S, BARTSCH H. Effect of lime composition on the formation of reactive oxygen species from areca nut extract in vitro. *Carcinogenesis.* 1990; 11:2145-2148.
37. KAPADIA GJ, CHUNG EB, GHOSH B, SHUKLA YN, BASAK SP, MORTON JF, PRADHAN SN. Carcinogenicity of some folk medicinal herbs in rats. *J Natl Cancer Inst.* 1978; 60: 683-686.
38. SING A., RAO AR. Effect of arecanut, a masticatory, on hepatic drug metabolising enzymes-SH content and lipid peroxidation in lactating mothers and their sucking neonates. *Cancer Lett.* 1995; 92: 175-180.
39. PAUL K, MOITRA PK, MAITY CR, GHOSAL SK. Teratogenicity of crude areca nut extract in chick embryos. *Ind J Physiol Allied Sci.* 1996; 50: 182-187.

40. LEE CH, LIN SH, LIU SH LIN-SHIAU SY. Mutual interactions among ingredients of betel quid in inducing genotoxicity on Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res.* 1996; 367: 99-104.
41. SEN S, TALUKDER G & SHARMA A. Betel cytotoxicity: further evidence from mouse bone marrow cells. *Int J Pharmacognosy* 1991; 29:130-140.
42. GARCIA-ALGAR O, VALL O, ALAMEDA F, PUIG C, PELLEGRINI M, PACIFICI R, PICHINI S. Prenatal exposure to arecoline (areca nut alkaloid) and birth outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: F276-F277.
43. DE COSTA C., GRIEW AR. Effects of betel chewing on pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1982; 22: 22-24.

Argyreia nervosa

(Hawaiian baby woodrose)



Nome: *Argyreia nervosa*, *Argyreia speciosa*

Famiglia: *Convolvulaceae*

Genere: *Argyreia* Lour

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

Sinonimi: Hawaiian baby woodrose (HBWR), Elephant creeper, Woolly morning glory, Silver morning glory

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

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

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

Tabella: I principali alcaloidi contenuti nei semi di *Argyreia nervosa* (da Chao & Marderosian, 1973).

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

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



Nome: Ergina (o Lisergamide o amide dell'acido lisergico LSA).

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

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

Numero di registro CAS: 478-94-4.

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

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

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

MANCA FORMULA? 

Nome: Isoergina.

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

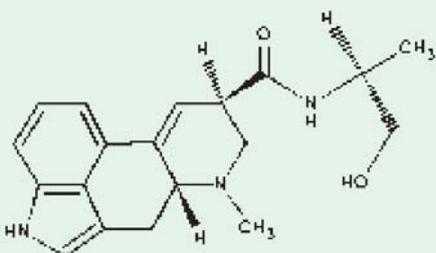
Nome sistematico: 9,10-dideidro-6-metil-ergolina-8-alfa-carbossiamide.

Numero di registro CAS: 2889-26-1.

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

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

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



Nome: Ergometrina.

Formula Molecolare: C₁₉H₂₃N₃O₂ (peso molecolare= 425,5).

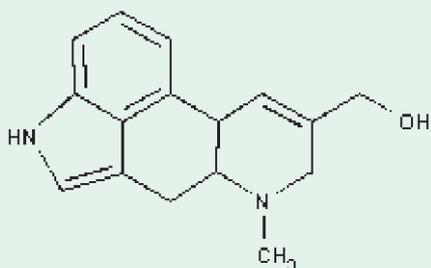
Nome sistematico: 9,10-dideidro-N-(2-idrossi-1-metiletil)-6-metil-8beta-(S)-9-ergolina-8-carbossiamide.

Numero di registro CAS: 60-79-7.

Punto di fusione:  

UVmax: 

Solubilità:  Solubile in acqua.



Nome: Elimoclavina.

Formula Molecolare: C₁₆H₁₈N₂O (peso molecolare= 254,3).

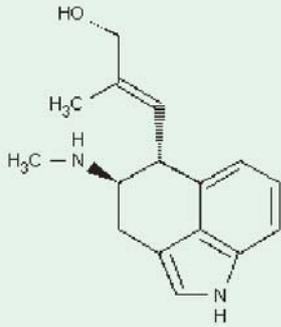
Nome sistematico: 8,9-Dideidro-6-metilergolina-8-metanolo.

Numero di registro CAS: 548-43-6.

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

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

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



Nome: Cianoclavina

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

Nome sistematico: Propen-1-olo, 2-metil-3-(1,3,4,5-tetraidro-4-(metilamino)benz(cd)indolo-5-il- (4R-(4alfa,5beta(E).

Numero di registro CAS: 2390-99-0.

Punto di fusione: 221°C.

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

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

Uso storico

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

Uso attuale

I semi di *Argyreia nervosa* (Hawaiian baby woodrose, HBWR), così come quelli di *Ipomea violacea* e *Rivea corymbosa*, vengono oggi ricercati per la loro capacità di indurre effetti psicoattivi del tutto sovrapponibili a quelli dell'LSD (dietilammide dell'acido lisergico), sebbene di minore intensità. Gli alcaloidi sintetizzati mediante il genere *Argyreia* sono basi azotate fisiologicamente attive. Pochi dati scientifici sono consultabili al fine di stabilire il quantitativo necessario di semi per un "viaggio", ma sembra che circa quattro semi di HBWR siano sufficienti per il manifestarsi degli effetti allucinogeni, mentre un buon "viaggio" si ottiene con 8 semi. Lo stesso effetto si ottiene ingerendo 100 semi di *Ipomea violacea*, il cui contenuto in LSA per seme è pari a 0,01 mg. Commercialmente, i semi di *Argyreia nervosa* sono venduti come "semi da collezione", sebbene il numero di semi di una confezione corrisponda a cinque, cioè al quantitativo necessario per un "viaggio" con effetti allucinogeni.

Legislazione

In Italia, l'amide dell'acido lisergico (ergina) è inserita in tabella I dell'elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art.14 del DPR n. 309/90. Diversamente né l'intera pianta, né le foglie né i semi sono presenti nella suddetta tabella. L'ergina è sottoposta a controllo negli Stati Uniti (Schedule III drug in the Controlled Substances Act) come depressore, e nella lista del U.S. Code of Federal Regulations in quanto possibile precursore dell'LSD.

Proprietà farmaco-tossicologiche

L'attività allucinogena dell'ergina (LSA) si esplica a partire dall'assunzione di 2-5 mg. Sono rari gli studi di farmacodinamica pubblicati sull'ergina. Analogamente agli alcaloidi dell'ergot (es. ergometrina) sembra legarsi ai recettori dopaminergici D2, la cui stimolazione causa inibizione dell'adenilato ciclasi e riduzione della formazione di adenosin monofosfato ciclico (AMPC) ⁽⁵⁾. La scoperta degli alcaloidi dell'ergot nei semi di *Rivea corimbosa*, *Ipomea violacea* e *Argyreia nervosa* nei primi anni '60 è stata piuttosto inaspettata e di particolare interesse da un punto di vista fitochimico, giacché gli alcaloidi dell'acido lisergico, che sino ad allora erano stati isolati solo nei funghi del genere *Claviceps*, *Penicillium* o *Rhizopus*, per la prima volta venivano isolati nelle piante superiori (Fanerogame), nella famiglia delle Convolvulaceae ^(3, 6-7). L'LSA ha effetti di tipo psicomimetico (alterazioni del pensiero, delle percezioni [allucinazioni] e dello stato di coscienza) simili a quelli provocati dall'LSD (dietilammide dell'acido lisergico), sebbene questo sia da 50 a 100 volte più potente dell'LSA. Gli effetti dell'LSA, della durata di circa 4-8 ore, sono associati ad una sensazione di tranquillità, disforia, effetti visivi psichedelici, visioni di colori accesi. Effetti paragonabili a quelli dell'LSD sono prodotti dai semi di *Ipomea violacea* (Tliltlitzin) e *Rivea corimbosa* (olihuhui). Tali effetti, sebbene di minore intensità, sono simili a quelli dell'LSD.

Studi farmacocinetici sull'ergina effettuati nei bovini (vitello) dimostrano che l'andamento farmacocinetico medio della molecola nel siero dopo singola somministrazione per via endovenosa ad una dose di 14 mg presenta tre fasi distinte. La prima

fase (0-10 min.), caratterizzata da un equilibrio nel volume di distribuzione, è seguita da una seconda fase (che inizia immediatamente dopo l'iniezione e perdura per circa un'ora) con concentrazioni della molecola in equilibrio tra sangue e tessuti. Nella terza fase l'equilibrio tra tessuti e sangue si inverte e l'eliminazione della molecola  del fegato⁽⁸⁾. L'elimoclavina e la cianoclavina, seppur presenti in minima percentuale nei semi della pianta, sembrano contribuire all'attività allucinogena. Non è stato sufficientemente studiato, invece l'eventuale contributo dell'ergometrina (presente in tracce nei semi della *Argyreia nervosa*) alle proprietà farmacotossicologiche della pianta.

Dati relativi alla tossicità acuta dell'ergina: Nell'uomo: TDLo dopo somministrazione orale: 14µg/Kg⁽¹⁾
Nel ratto e nel coniglio: LDL dopo somministrazione endovenosa: 2500µg/Kg

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

Effetti avversi

Reazioni dissociative e ricadute schizofreniche sono i maggiori effetti avversi psicotici che possono intervenire a seguito dell'ingestione dei semi⁽⁹⁾.

In letteratura viene riportato il caso di una psicosi tossica indotta dall'assunzione di semi di *Argyreia nervosa* caratterizzata da allucinazioni, disturbi dell'orientamento, ansia ed agitazione psicomotoria⁽¹⁰⁾. In un altro caso, un ragazzo di 18 anni è stato ricoverato a causa di un comportamento psicotico insorto a seguito dell'assunzione di semi della pianta⁽¹¹⁾.

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

Effetti in gravidanza

L'ingestione dei semi di *Argyreia nervosa* da parte di donne durante la gravidanza è rischioso. L'ergina infatti, è correlata dal punto di vista strutturale all'LSD, potente induttore delle contrazioni uterine^(12,13). La droga può pertanto aumentare il rischio di aborti spontanei.

Interazioni farmacologiche

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

DETERMINAZIONI ANALITICHE

ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA ERGINA (AMIDE DELL'ACIDO LISERGICO) NEI SEMI DI *Argyreia nervosa* (tratto da: KIM W, CRAWFORD MS. The Identification of Lysergic Acid Amide in Baby Hawaiian Woodrose By Mass Spectrometry. J Forensic Sci. 1970; 15: 588-594; MARTINKOVA L, KREN V, CVAK L, OVESNA M, PREPECHALOVA. Hydrolysis of lysergamide to lysergic acid by *Rhodococcus equi* A4. J Biotechnol. 2000; 84: 63-66; HALPERN JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in United States. Pharmacol Ther. 2004; 102: 131-138) 

L'analisi viene eseguita su semi polverizzati di *Argyreia nervosa* mediante cromatografia liquida associata ad un rivelatore a luce untravioletta.

Estrazione del campione

300 g di semi polverizzati sono sgrassati in soxhelt con esano. Il materiale è poi bagnato con sodio carbonato ed estratto con dietilere sempre in soxhelt. L'estratto viene portato a secco ed il residuo ripreso con 500 ml di acido cloridrico 2%,

alcalinizzato con carbonato di sodio ed estratto per tre volte con 500 ml di cloroformio. L'estratto cloroformico viene seccato mediante solfato di magnesio ed evaporato. Il residuo risultante pesa approssimativamente 1 g (corrispondente a circa 0,3 % degli alcaloidi totali).

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: RP-C18 (250 x 4 mm, 7 µm)

Fase mobile: alcol metilico:tampone fosfato di potassio 5 mM pH 6,9 (40:60, v/v)

Modalità di separazione: isocratica

Flusso: 1 ml/min

Temperatura colonna: 35°C

Rivelatore: spettrofotometro ad assorbimento di luce ultravioletta (310 nm)

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

LSA: 2,8 minuti

Standard

Lo standard di LSA è stato donato dalla ditta Galena  Ltd (Czech Republic). Poiché la LSA è inclusa nella Tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art. 7 del DPR n. 309/90, il suo acquisto richiede autorizzazione ministeriale.

CURVA DI CALIBRAZIONE

Non viene descritta la creazione della curva di calibrazione 

RISULTATI

Il contenuto medio di LSA nei semi di *Argyrea nervosa* è pari allo 0,14% (peso secco).

Bibliografia generale

1. CHAO JM., DER MAERDEROSIAN AH. Ergoline alkaloidal constituents of Hawaiian Baby Wood Rose, *Argyrea nervosa* (Burm.f.) Bojer. J Pharm Sci. 1973; 62: 588-591.
2. SRIVASTAVA A, SHUKLA YN, JAIN SP, KUMAR S. Chemistry and pharmacology of the elephant creeper *Argyrea nervosa* – a review. J Med Arom Plant Sci. 1998; 20: 774-778.
3. HYLIN JW, WATSON DP. Ergoline alkaloids in tropical wood roses. Science. 1965; 148: 499-500.
4. USDIN E, EFRON DH. Psychotropic drugs and related compounds. 2nd ed. Washington, DC, 1972: 72.
5. LARSON BT, HARMON DL, PIPER EL, GRIFFIS LM, BUSH LP. Alkaloid binding and of D2 dopamine receptors in cell culture. J Anim Sci. 1999; 77: 942-947.
6. TABER WA, HEACOCK RA, MAHON ME. Ergot-type alkaloids in vegetative tissue of *Rivea corymbosa* (L.) Hall.f. Phytochemistry. 1963; 2: 99-101.
7. TABER WA, HEACOCK RA. Location of ergot alkaloid and fungi in the seed of *Rivea corymbosa* (L.) Hall. f., "ololiuqui". Can J Microbiol. 1962; 8: 137-143.
8. MOUBARAK AS, PIPER EL, JHONSON ZB, FLIEGER M. HPLC method for detection of ergotamine, ergosine, and ergine after intravenous injection of a single dose. J Agric Food Chem. 1996; 44: 146-148.
9. MILLER MD. Isolation and identification of lysergic acid amide and isolysergic acid amide as the principal ergoline alkaloids in *Argyrea nervosa*, a tropical Wood rose. J AOAC. 1970; 53: 123-127.
10. GOPEL C, MARAS A, SCHMIDT MH. [Hawaiian baby rose wood: case report of an *Argyrea nervosa* induced toxic psychosis] Psychiatr Prax. 2003; 30: 223-224.
11. GERTSCH JH, WOOD C. Case report: an ingestion of Hawaiian Baby Woodrose seeds associated with acute psychosis. Hawaii Med J. 2003; 62: 127-129.
12. MCGLOTHLIN WH, SPARKERS RS, ARNOLD DO. Effect of LSD on human pregnancy. JAMA. 1970; 212: 1483-1487.
13. JACOBSEN CB, BERLIN CM. Possible reproductive detriment in LSD users. JAMA. 1972; 222: 1367-1373.
14. ANTONIOU T, TSENG AL, VAN HEESWIJK RP, WALKER SE, GIGUERE P, PHILLIPS EJ. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of indinavir- lopinavir/ricombination therapy in antiretroviral-experienced patients. Ther Drug Monit. 2005; 27: 779-781.
15. KIM W, CRAWFORD MS. The Identification of Lysergic Acid Amide in Baby Hawaiian Woodrose *Argyrea nervosa* by Mass Spectrometry. J Forensic Sci. 1970; 15: 588-594.
16. MARTINKOVA L, KREN V, CVAK L, OVESNA M, PREPECHALOVA. Hydrolysis of lysergamide to lysergic acid by *Rhodococcus ruber* A4. J Biotechnol. 2000; 84: 63-66.
17. HALPERN JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in United States. Pharmacol Ther. 2004; 102: 131-138.

Withania somnifera

(Ashwagandha)



Nome: *Withania somnifera* - ashwagandha

Famiglia: Solanaceae

Genere: *Withania*

Specie: *somnifera* (L.) Dunal

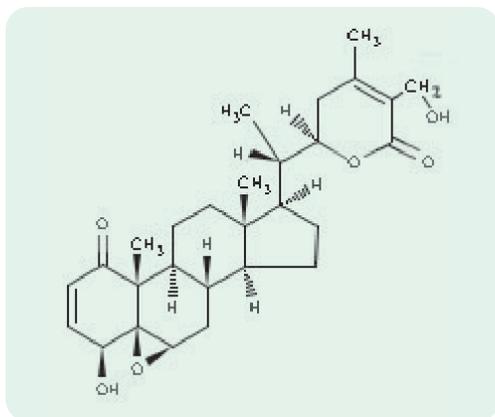
Sinonimi: ashwagandha, winter cherry, ginseng indiano

Provenienza: India, Sud Africa, Asia orientale, bacino del Mediterraneo.

Principio attivo: La maggior parte dei costituenti sono witanolidi (lattoni steroidali con lo scheletro dell'ergostano) ed alcaloidi quali: witaferina A, witanolide I, II, III, A, D, E, F, G, H, I, J, K, L ed alcaloidi quali anaferina, isopellaterina.

Sono state distinte ben 23 specie diverse di piante appartenenti al genere *Withania*, di cui però solo la *Withania somnifera* sembra possedere proprietà medicamentose. I principi attivi sono concentrati soprattutto nelle radici e nelle bacche della pianta, ma anche nelle foglie e nel fusto. Al momento, sono stati riconosciuti e separati 12 alcaloidi, 35 witanolidi e diversi sitoindosidi. La maggior parte delle proprietà ascritte all'ashwagandha sono tuttavia attribuite, ad oggi, ai due witanolidi principali: witaferina A e witanolide D⁽¹⁾. La concentrazione dei principi attivi nella pianta varia a seconda che essi vengano estratti dalle radici (0,066% witaferina A, 0,193% witanolide D), dal fusto (0,048% witaferina, 0,007% witanolide D) o dalle foglie (0,238% witaferina A, 0,003% witanolide D)⁽²⁾. In uno studio effettuato su cinque diverse piante di ashwagandha sono state rilevate concentrazioni di witaferina variabili tra lo 0,3-0,8% nelle foglie, 0,1% nel fusto e tra lo 0,007 e lo 0,1% nelle radici⁽³⁾. Non risultano dalla letteratura dati relativi alla concentrazione dei principi attivi nelle bacche.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



Nome: witaferina A.

Formula molecolare: C₂₈H₃₈O₆ (peso molecolare = 470,5).

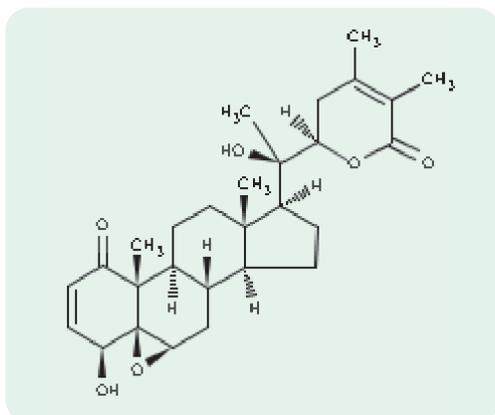
Nome sistematico: delta-lattone dell'acido (4beta,5beta,6beta,22R)-5,6-epossi-4,22,27-tridrossi-1-ossoergosta-2,24-dien-26-oido

Numero di registro CAS: 5119-48-2.

Punto di fusione: 243°C.

UVmax: 214, 335 nm.

Solubilità: solubile in etanolo e in dimetilsolfossido.



Nome: witanolide D.

Formula molecolare: C₂₈H₃₈O₆ (peso molecolare = 470,5).

Nome sistematico: delta-lattone dell'acido (4beta,5beta,6beta,22R)-5,6-epossi-4,20,22-tridrossi-1-ossoergosta-2,24-dien-26-oido

Numero di registro CAS: 30655-48-2.

Punto di fusione: 251-253°C.

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

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

Uso storico

La *Withania somnifera*, anche conosciuta con il nome di ashwagandha, ginseng indiano o ciliegia d'inverno, rappresenta una pianta importante nell'ambito della medicina ayurvedica e tradizionale indigena da oltre 3000 anni. Storicamente, la pianta è stata utilizzata come afrodisiaco, tonico per il fegato, antinfiammatorio, astringente, e, più di recente, nel trattamento della bronchite, dell'asma, dell'ulcera, dell'insonnia e della demenza senile.

Uso attuale

Attualmente l'ashwagandha viene utilizzata nella medicina ayurvedica soprattutto come adattogeno. Gli adattogeni rappresentano una classe di composti (vegetali) che, secondo la tradizione ayurvedica, sono in grado di indurre nell'organismo ammalato condizioni di accresciuta resistenza alle malattie stesse. Gli adattogeni sono relativamente innocui, non hanno uno specifico meccanismo d'azione, normalizzano le condizioni patologiche e sono generalmente rappresentati dai glicosidi ed alcaloidi delle piante. Diversi studi clinici e ricerche effettuate sugli animali sembrano supportare l'utilizzo dell'ashwagandha nel trattamento dell'ansia, dei disordini neurologici e cognitivi, nelle infiammazioni ^(1,4).

Legislazione

Non si conoscono restrizioni particolari nell'uso dell'ashwagandha o dei suoi principi attivi in Italia, sebbene in un disegno di legge datato 10 maggio 1996 (Norme in materia di erboristeria e di piante officinali), i semi dell'ashwagandha siano inseriti in un elenco di prodotti non vendibili in erboristeria ⁽⁵⁾. Non sono noti provvedimenti legislativi restrittivi a carico di prodotti cosmetici e per la cura della persona per i quali si richiede di stabilire la potenziale tossicità ⁽⁶⁾.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Effetti farmacologici

Gli effetti biologici e farmacologici dell'ashwagandha sono da attribuire ai witanolidi, lattoni steroidei in essa contenuti.

L'ashwagandha possiede proprietà antistress, anti-infiammatorie, immunomodulanti, antitumorali, antiossidanti ed emopoietiche. Inoltre la sua somministrazione esercita, attraverso meccanismi d'azione non del tutto chiariti, effetti sul sistema endocrino, sugli apparati cardiovascolare e respiratorio e sul sistema nervoso centrale.

Alla base delle proprietà adattogene (anti-stress) sembra esserci una inibizione dell'up-regulation dei recettori dopaminergici indotta dallo stress a livello del corpo striato ⁽⁷⁾. L'effetto immunostimolante sembra invece essere correlato alla capacità della pianta di indurre la sintesi di monossido d'azoto (NO) da parte dei macrofagi ⁽⁸⁾.

Tra i principi attivi presenti nell'ashwagandha dotati di proprietà antineoplastiche, la witaferina A sembra essere il più promettente, nonostante il suo meccanismo d'azione non sia ancora stato completamente chiarito ⁽⁹⁾. La sostanza sembra possedere delle potenti proprietà anti-angiogeniche che la rendono particolarmente interessante nella ricerca associata allo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali ⁽¹⁰⁾. *In vitro* la witaferina A inibisce la proliferazione cellulare agendo sulla sintesi nucleica e proteica con effetti citotossici ⁽¹¹⁾. Esperimenti effettuati su linee cellulari tumorali umane (polmone, mammella, sistema nervoso centrale) hanno confermato queste proprietà della witaferina A e di 12 altri composti estratti dall'ashwagandha ⁽¹²⁾. L'effetto antitumorale della witaferina A è stato osservato anche con la witaferina E ⁽¹³⁾. Le proprietà antitumorali della witaferina A e del witanolide D sono state studiate anche in vivo sul sarcoma-180 di topo. Anche in questo caso i risultati sono stati incoraggianti; i due composti sono in grado di inibire la sintesi di RNA entro 30 minuti dalla loro somministrazione agli animali da laboratorio ⁽¹⁴⁾.

I witanolidi agiscono come precursori ormonali in grado di essere convertiti, al bisogno, in ormoni attivi. In uno studio condotto in doppio cieco, 42 pazienti affetti da osteoartrite sono stati trattati con una miscela di erbe contenente ashwagandha o con placebo per una durata di tre mesi. Durante tutte le fasi del trattamento sono stati valutati il dolore, il grado di disabilità, la velocità di eritrosedimentazione (VES) e sono stati eseguiti controlli radiologici. Gli individui trattati con la miscela hanno mostrato una significativa riduzione del grado di severità del dolore e del grado di disabilità rispetto ai controlli; pur non mostrando nessuna modificazione degli altri parametri valutati ⁽¹⁵⁾.

La *Withania somnifera* possiede attività anticonvulsivante, tale proprietà sembra essere correlata ad una interazione con il sito per i barbiturici presente a livello del recettore per il GABA ⁽¹⁶⁾.

L'attività antinfiammatoria degli estratti di *Withania somnifera* è stata studiata nel modello sperimentale del granuloma indotto dalla somministrazione di carragenina. Questi studi hanno permesso di dimostrare che la *Withania somnifera* riduce la sintesi di collagene e il quantitativo di glucosaminoglicano contenuta nel tessuto granulomatoso⁽¹⁷⁾.

In un altro studio, condotto da Somasunderam e coll., l'infiammazione è stata indotta mediante iniezione di formalina nell'arto posteriore del ratto. Tale condizione provoca un malassorbimento di glucosio nel tratto intestinale valutabile *in vitro*. Nei ratti trattati con ashwagandha o con il farmaco antinfiammatorio ossifenbutazone il malassorbimento non si verifica; facendo così ipotizzare che l'ashwagandha produce effetti antinfiammatori simili a quelli indotti dall'ossifenbutazone e con un meccanismo d'azione presumibilmente legato all'inibizione della cicloossigenasi⁽¹⁸⁾.

L'ashwagandha incrementa l'attività dei macrofagi peritoneali esercitando così un effetto antimicrobico⁽¹⁹⁾. L'azione antibatterica della pianta è stata dimostrata in un recente studio in cui è stato osservato che la somministrazione orale di un suo estratto acquoso riduce la carica batterica presente negli organi vitali e incrementa il tempo di sopravvivenza in topi infettati con *Salmonella typhimurium*⁽²⁰⁾.

Altri effetti farmacologici osservati in laboratorio comprendono un lieve effetto inotropo e cronotropo (witanolidi), proprietà ipocolesterolemizzanti (beta-sitosterolo)^(13,21,22), effetti nootropici dovuti ad incremento dell'attività colinergica⁽²³⁾.

Tossicità

In uno studio di tossicità cronica condotto su ratti, la somministrazione di una dose di 100 mg/kg di estratto per 30 giorni ha provocato una significativa riduzione del peso della milza, del timo e delle ghiandole surrenali insieme ad un incremento dei livelli di fosfatasi acida⁽²⁴⁾.

Nel topo, dopo somministrazione intraperitoneale dell'estratto alcolico, la DL50 è di 1260 mg/kg.

Sempre nel topo, in seguito a somministrazione orale della sola frazione di alcaloidi, la DL50 è 432 mg/kg. La morte negli animali avviene per paralisi respiratoria e convulsioni di tipo clonico⁽²⁵⁾.

Dati relativi alla tossicità acuta della witaferina A: Nel topo: DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 54 mg/kg.

Non sono noti dati di tossicità relativi al witanolide D.

Effetti avversi

Dosaggi elevati di ashwagandha possono causare disturbi gastrointestinali, vomito e diarrea⁽¹³⁾. Negli animali da laboratorio la frazione alcaloidea produce un effetto sedativo che può portare a depressione respiratoria con l'aumento delle dosi. Alcuni autori sconsigliano di assumere gli estratti della pianta in associazione con alcool, barbiturici ed ansiolitici in genere⁽¹⁾. In particolare uno studio condotto da Malhotra e coll.⁽²⁵⁾ ha evidenziato la capacità dell'ashwagandha di potenziare l'effetto sedativo del pentobarbital. Lo stesso studio ha dimostrato che nei topi gli alcaloidi dell'ashwagandha possono incrementare la tossicità della metamfetamina e del metrazolo.

Ratti trattati con ashwagandha per un periodo compreso tra 10 e 14 giorni hanno sviluppato disturbi renali (calcoli renali e degenerazione tubulare), epatici (degenerazione centrilobulare) e respiratori (edema peribronchiale e perivenoso)⁽²⁶⁾.

Recentemente è stato riportato in letteratura il caso di una donna di 32 anni che ha manifestato i sintomi di una tireotossicosi, in seguito all'assunzione di ashwagandha per il trattamento della sindrome da fatica cronica, risoltosi spontaneamente alla sospensione del trattamento. Questo caso, pur non trovando altri riscontri in letteratura, viene confermato da studi su animali nei quali l'effetto tireotossico dell'ashwagandha è stato imputato ad incremento degli ormoni tiroidei⁽²⁷⁾.

Interazioni farmacologiche

Withania somnifera può avere un effetto sedativo.

Potenziali interazioni farmacologiche possono verificarsi con:

- anticonvulsivanti
- antipsicotici
- benzodiazepine

- barbiturici (fenobarbital)
- fenitoina
- primidone
- antidepressivi triciclici
- acido valproico
- zolpidem

Pertanto è consigliabile non associare derivati della pianta a farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale e sospendere l'assunzione in prossimità di eventuali interventi chirurgici che prevedono l'anestesia generale⁽²⁸⁾.

~~Teratogenicità~~

~~Non sono disponibili dati sull'effetto teratogenico.~~

Effetti in gravidanza

L'American Herbal Products Association ha assegnato l'ashwagandha alla classe 2b (da non usare in gravidanza)⁽²⁹⁾. La pianta può avere un possibile effetto abortivo⁽¹³⁾.

DETERMINAZIONI ANALITICHE

ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DI WITANOLIDI IN PARTI DELLA PIANTA DI *Withania somnifera*

(tratto da: GANZERA M., CHOUDHARY MI., KHAN IA. Quantitative HPLC analysis of withanolides in *Withania somnifera*. Fitoterapia. 2003; 74: 68-76) (2).

L'analisi viene eseguita su polvere di radice, foglie e tronco di *Withania somnifera* e su prodotti commerciali contenenti parti della pianta mediante cromatografia liquida associata alla spettrometria di massa.

Estrazione del campione

Un grammo di polvere di materiale derivante dalla pianta o da prodotti commerciali viene estratto tre volte con 3 ml di metanolo e sonicato per 10 minuti. Dopo centrifugazione a 3000 rpm per 5 minuti, l'estratto viene prelevato e portato ad un volume finale di 10 ml con alcol metilico. I prodotti commerciali di natura liquida sono diluiti 1:1 con metanolo. Tutti i campioni sono filtrati prima di essere analizzati.

Condizioni analitiche

Colonna cromatografica: Synergi MAX-RP 80 (150 x 4,6 mm x 4 µm)

Fase mobile A: Acqua

Fase mobile B: alcol metilico: reagente alcolico (etanolo, metanolo, isopropanolo 90,6:4,5:4,9, v/v/v) 1:1, v/v

Modalità di separazione: gradiente (fase mobile A 65% tempo zero a 55% in 25 minuti)

Flusso: 1 ml /min

Volume di iniezione: 10 µl

Modalità di massa: elettrospray (ESI)

Ionizzazione: voltage: 50 V

Sorgente: voltage: 3 Kv

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Withania A: 14,2 minuti

Withania D: 17,2 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Witaferina A: m/z 488, 417, 399

Witanolide D: m/z 488, 453, 288

Standard

La witaferina A e la witanolide D utilizzati per le analisi sono stati acquistati presso la ditta Chromadex (LGC Promochem s.r.l., Sesto San Giovanni, Milano, Italia).

CURVA DI CALIBRAZIONE

Due milligrammi di ogni standard sono disciolti in alcol metilico (soluzione standard). Cinque punti di calibrazione (range: 400 ng/ml – 1,6 µg/ml) sono preparati per diluizione della soluzione standard in alcol metilico. I campioni vengono analizzati mediante un cromatografo liquido accoppiato alla spettrometria di massa monitorando i loro ioni caratteristici.

RISULTATI

L'analisi della radice, del fusto e delle foglie di *Withania somnifera* hanno confermato la presenza della witaferina A e della witanolide D in tutte le parti della pianta ma con una differenza significativa nel loro rapporto. Nella radice, la witanolide D risulta essere presente in percentuale maggiore (0,193% vs 0,066%). Questo è, invece, viceversa in percentuale minore nelle foglie rispetto la witaferina A (0,003% vs 0,238%). Nel fusto la percentuale dei due composti per entrambi è bassa (0,007% per la witanolide D e 0,048% per la witaferina A). Nei prodotti commerciali analizzati sono stati rilevati entrambi i composti. Nei prodotti solidi, la quantità della witaferina A varia da 0,007% a 0,051% mentre la witanolide D varia dallo 0,006% a 0,049%. Nei prodotti commerciali liquidi, la quantità della witaferina A è nel range 0,027-0,036% e quella della witanolide D varia dallo 0,238% al 0,364%.

Bibliografia generale

1. AUTORI NON RIPORTATI. *Withania somnifera*. Monograph Altern Med Rev. 2004; 9: 211-214.
2. GANZERA M, CHOUDHARY MI, KHAN SA. Quantitative HPLC analysis of withanolides in *Withania somnifera*. Fitoterapia. 2003; 74: 68-76.
3. KHAJURIA RK, SURI K, GUPTA RK, SATTI NK, SURI OP, QAZI GN. Separation, identification, and quantification of selected withanolides in plant extracts of *Withania somnifera* by HPLC-UV(DAD) – positive ion electrospray ionisation-mass spectrometry. J Sep Sci. 2004; 27: 541-546.
4. MISHRA LC, SINGH BB, JENAIN S. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (ashwagandha): a review. Altern Med Rev. 2000; 5: 334-346.
5. SENATO DELLA REPUBBLICA- Legislatura 13[°]- Disegno di legge n.249. Norme in materia di erboristeria e di piante officinali.
6. HEALTH CANADA- Substances in cosmetics and personal care products regulated under the food and drugs act (F&D) that were in commerce between January 1, 1987 and September 13, 2001.
7. RAMARAO P, RAO KT, SRIVASTAVA RS GHOSAL S. Effects of glycowithanolides from *Withania somnifera* on morphine-induced inhibition of intestinal motility and tolerance to analgesia in mice. Phytotherapy Res. 1995; 9: 66-68.
8. IUVONE T, ESPOSITO G, CAPASSO F, IZZO AA. Induction of nitric oxide synthase expression by *Withania somnifera* in macrophages. Life Sci. 2003; 72: 1617-1625.
9. UMA DEVI P. *Withania somnifera* Dunal (ashwagandha): potential plant source of a promising drug for cancer chemotherapy and radiosensitization. Indian J Exper Biol. 1996; 34: 927-932.
10. MOHAN R, HAMMERS HJ, BARGAGNA-MOHAN P, ZHAN XH, HERBSTTRIT CJ, RUIZ A, ZHANG L, HANSON AD, CONNER BP, ROUGAS J, PRIBLUDA VS. Withaferin A is a potent inhibitor of angiogenesis. Angiogenesis. 2004; 7: 115-122.
11. FUSKA J, FUSKOVA A, ROSAZZA JP NICHOLAS AW. Novel cytotoxic and antitumor agents. IV. Withaferin A: relation with its structure to the in vivo cytotoxic effects on P388 cells. Neoplasma. 1984; 31: 31-36.
12. JAYAPRAKASAM B, ZHANG Y, SEERAM NP, NAIR MG. Growth inhibition of human tumor cell lines by withanolides from *Withania somnifera* leaves. Life Sci. 2003; 74: 125-132.
13. LINDNER S. *Withania somnifera*. Aust J Med Herbalism. 1996; 8: 78-82.
14. CHOWDHURY K, NEOGY RK. Mode of action of Withaferin A and Withanolide D. Biochem Pharmacol. 1975; 24: 919-920.
15. KULKARNI RR, PATKI PS, JOG VP, GANDAGE SG, PATWARDHAN B. Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Ethnopharmacol. 1991; 33: 91-95.
16. KULKARNI SK, SHARMA A, VERMA A, TICKU, MK. GABA receptor mediated anticonvulsant action of *Withania somnifera* root extract. Indian Drugs. 1993; 30: 305-312.

17. BEGUM V, SADIQUE J. Effect of *Withania somnifera* on glycosaminoglycan synthesis in carrageenan-induced air pouch granuloma. *Biochem Med Metabol Biol.* 1987; 38: 272-277.
18. SOMASUNDARAM S, SADIQUE J, SUBRAMONIAM A. Influence of extra-intestinal inflammation on the in vitro absorption of ¹⁴C-glucose and the effects of anti-inflammatory drugs in the jejunum of rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1983; 10: 147-152.
19. DHULEY JN. Therapeutic efficacy of ashwagandha against experimental aspergillosis in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1998; 20: 191-198.
20. OWAIS M, SHARAD KS, SHEHBAZ A, SALEEMUDDIN M. Antibacterial efficacy of *Withania somnifera* (ashwagandha) an indigenous medicinal plant against experimental murine salmonellosis. *Phytomedicine.* 2005; 12: 229-235.
21. TRIPATHI AK, SHUKLA YN, KUMAR S. Ashwagandha (*Withania somnifera* Dunal - Solanaceae): A status report. *J Med Aromatic Plant Sci.* 1996; 1: 46-62.
22. ROJA G, HEBLE MR, SIPAHIMALANI AT Tissue cultures of *Withania somnifera*: morphogenesis and withanolide synthesis. *Phytotherapy Res.* 1991; 5: 185-187.
23. SCHLIEBS R, LIEBMANN A, BHATTACHARYA SK, KUMAR A, GHOSAL S, BIGL V. Systemic administration of defined extracts from *Withania somnifera* (Indian ginseng) and shilajit differentially affects cholinergic but not glutamatergic and gabaergic markers in rat brain. *Neurochem Int.* 1997; 31: 181-190.
24. SHARADA AC, SOLOMON FR, MA DEVI P. Toxicity of *Withania somnifera* root extract in rats and mice. *Indian J Pharmacog.* 1993; 31: 205-212.
25. MALHOTRA CL, MEHTA VL, PRAKASH ALLA NS. Studies on *Withania somnifera* - ashwagandha, Kaul (Part V): The effect of total alkaloids (ashwagandholine) on the central nervous system. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1965; 9: 127-136.
26. ARSECULERATNE SN, GUNATILAKA AAL, PANABOKKE RG. Studies on medicinal plants of Sri Lanka. Part 1: toxicity of some traditional medicinal herbs. *J Ethnopharmacol.* 1985; 13: 323-335.
27. VAN DER HOOFT CS, HOEKSTRA A, WINTER A, DE SMET PA, STRICKER BH. [Thyrotoxicosis following the use of ashwagandha]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005; 149: 2637-2638.
28. HARNESS R, BRATMAN S. *Drug-Herb-Vitamin Interactions Bible*. Ed. Prima.
29. MCGUFFIN M, HOBBS C, UPTON R. *Botanical Safety Handbook*. CRC Press, Boca Raton, FL; 1997.