



# Smart Drugs



*Dipartimento del Farmaco  
Istituto Superiore di Sanità - Roma*

# 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

**e gruppo di lavoro dell'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga**

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



---

## Indice

Introduzione	pag. 7
<i>Amanita muscaria</i>	pag. 13
<i>Areca catechu</i>	pag. 18
<i>Argyreia nervosa</i>	pag. 28
Ashwagandha - <i>Withania somnifera</i>	pag. 33
<i>Artemisia absinthium</i>	pag. 39
Ayahuasca	pag. 45
<i>Calea zacatechichi</i> Schl.	pag. 52
<i>Citrus aurantium</i> L.	pag. 55
<i>Ephedra sinica</i>	pag. 63
<i>Ipomoea violacea</i>	pag. 73
<i>Lactuca virosa</i>	pag. 77
<i>Mimosa Hostilis</i> (Mart.) Benth.	pag. 82
<i>Mitragyna speciosa</i>	pag. 86
<i>Pausinystalia yohimbe</i>	pag. 91
<i>Rivea Corymbosa</i>	pag. 98
<i>Salvia divinorum</i>	pag. 103
<i>Sceletium tortuosum</i>	pag. 109
<i>Sida cordifolia</i>	pag. 113
<i>Tribulus terrestris</i>	pag. 121
<i>Trichocereus macrogonus</i> (SD.) Ricc	pag. 125
<i>Trichocereus pachanoi</i> Br&R	pag. 131
<i>Trichocereus peruvianus</i> Br&R	pag. 137
<i>Trichocereus validus</i> (Monv.) Bacbg.	pag. 143
<i>Trichocereus werdermannianus</i> Bacbg.	pag. 148
<i>Voacanga africana</i>	pag. 154

---



---

## Introduzione

Nel corso degli ultimi anni si è assistito in Italia al progressivo incremento dei cosiddetti “smart-shops”, 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 ecc.). 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-shops, che in Italia sono già circa un centinaio, vendono non solo prodotti di origine naturale e sintetica (capsule contenenti aminoacidi, neurotrasmettitori tipo GABA, ecc.) con marchio CE, ma vendono anche prodotti destinati alla coltivazione di piante (soprattutto funghi e canapa) e prodotti accessori destinati ad ottimizzare l’effetto derivato dall’assunzione di sostanze fumabili (cartine, filtri, pipe, bong, vaporizzatori). I frequentatori degli smart-shops 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 shops 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 I 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 ecc.) 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 quegli 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*, *efedra* (principio attivo: efedrina), 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 (Semi 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.

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

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



# Amanita muscaria

(Ovolo malefico)



**Nome:** *Amanita muscaria*

**Famiglia:** *Amanitaceae*

**Genere:** *Amanita*

**Specie:** *Amanita muscaria* L. (Hooker)

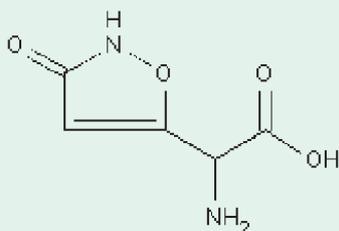
**Sinonimi:** *Agaricus pseudoauranticus* Buillard; Ovolo malefico; Segnabrise

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

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<sup>(2)</sup>. 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<sup>(2)</sup>. 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*<sup>(3)</sup>.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:<sup>(1)</sup>



**Nome:** Acido ibotenico.

**Formula Molecolare:** C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (peso molecolare=158,1).

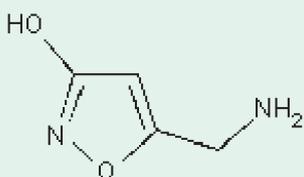
**Nome sistematico:** acido alfa-amino-2,3-diidro-3-oxo-5-Isoxazolacetico.

**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<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peso molecolare = 114,1).

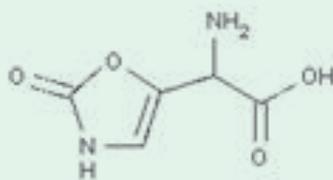
**Nome sistematico:** 5-(aminometil)- 3-Isoxazololo.

**Numero di registro CAS:** 2763-96-4.

**Punto di fusione:** 175°C;

**UVmax:** 230nm.

**Solubilità:** solubile in acqua.



**Nome:** Muscazone.

**Formula Molecolare:** C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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.

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

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.

## Uso storico

Dalla letteratura risulta che alcune popolazioni antiche e della Siberia Occidentale (popolo Khanty, Chukchi, Koryak ed altri), abbiano tradizionalmente fatto uso di *Amanita muscaria* sia in ambito religioso che per migliorare le prestazioni psicofisiche degli individui. Sembra che i guerrieri vichinghi consumassero il fungo prima delle battaglie per ottenere uno stato di “frenesia” dovuto al muscimolo. Alcuni popoli artici hanno riservato l’uso del fungo ad individui che avessero particolari legami con la religione, altri popoli invece non ne hanno confinato l’uso a particolari classi sociali. *L’Amanita muscaria* è stata utilizzata in ambito magico-religioso per avere contatti con il regno dei morti, per comunicare con gli spiriti, per curare malattie, per interpretare i sogni, vedere nel passato, prevedere il futuro, visitare nuovi mondi. Secondo alcuni studiosi risulta addirittura che, in alcune popolazioni, il fungo sia stato considerato alla stregua di un essere soprannaturale. L’uso di *Amanita muscaria* per migliorare le 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<sup>(4)</sup>.

## Uso attuale

Alcune popolazioni antiche 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 I 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<sup>(5)</sup>.

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<sup>(6)</sup>. Entrambi i composti esercitano

effetti neurotossici, dopo avere attraversato la barriera emato-encefalica probabilmente tramite l'ausilio di un trasportatore<sup>(7-8)</sup>. 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<sup>(9)</sup>. 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<sup>(2-4, 9)</sup>.

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

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<sup>(10)</sup>.

## Tossicità

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

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<sup>(12-13)</sup>. 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<sup>(14)</sup>

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<sup>(14)</sup>

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<sup>(5)</sup>. 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<sup>(15)</sup>.

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<sup>(16)</sup>. Eventualmente possono essere utilizzate benzodiazepine e/o atropina per contrastare, rispettivamente, lo stato di agitazione e il delirio<sup>(17)</sup>.

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<sup>(18)</sup>.

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

L'analisi viene eseguita su funghi di *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 mm 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).

## CURVA DI CALIBRAZIONE

Le soluzioni standard degli analiti (1 mg/ml) vengono preparate in alcol metilico e conservate a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Le soluzioni standard di lavoro e di calibrazione (range di concentrazioni: 0,05- 1  $\mu\text{g/ml}$  per l'acido ibotenico e 0,1- 3  $\mu\text{g/ml}$  per il muscimolo) sono preparate giornalmente diluendo opportunamente le soluzioni madri.

L'analisi quantitativa si effettua comparando la risposta cromatografica dei campioni, sia in termini di area che di altezza, con l'area e l'altezza del picco di standard di riferimento.

## RISULTATI

L'analisi dei funghi con la metodologia riportata in letteratura ha evidenziato, nei funghi analizzati la presenza dei due alcaloidi in concentrazione maggiore nella testa rispetto al gambo. la concentrazione media del muscimolo è pari a  $0,38 \pm 0,03$  g/Kg nella testa e  $0,08 \pm 0,01$  g/Kg nel gambo; la concentrazione media dell'acido ibotenico è pari a  $0,99 \pm 0,01$  g/Kg nella testa e  $0,23 \pm 0,03$  g/Kg nel gambo.

## Bibliografia generale

1. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10Th Ed. Merck & Co., Inc. 1983.
2. HALPERN JH, Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United states. *Pharmacol Ther.* 2004; 102: 131-138.
3. [www.emedicine.com/ped/topic1505.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1505.htm)
4. SAAR M. Ethnomycological data from Siberia and North-East Asia on the effect of *Amanita muscaria*. *J Ethnopharmacol.* 1991; 31: 157-173.
5. DAVIS DP, WILLIAMS SR. *Amanita muscaria*. *Emerg Med.* 1999; 17: 739.
6. MICHELOT D, MELENDEZ-HOWELL LM. *Amanita muscaria*: chemistry, biology, toxicology and ethnomycology. *Mycol Res.* 2003; 107: 131-146.
7. OLPE HR, KOELLA WP. The action of muscimol on neurones of the substatia nigra of the rat. *Experientia.* 1978; 34: 325.
8. CURTIS DR, LODGED, McLENNEN H. The excitation and depression of spinal neurones by ibotenic acid. *J. physiol.* 1979; 291: 19-28.
9. WALKER RJ, WOODRUFF GN, KERKUT GA. The effect of ibotenic acid and muscimol on single neurons of the snail, *Helix aspersa*. *Comp Gen Pharmacol.* 1971; 2: 168-174.
10. GUNNAR SAMUELSSON. *Farmacognosia. Farmaci di origine naturale.* Ed. EMSI.
11. YAMAHURA Y, KOMIYAMA S, FUKUHARA M, TAKABATAKE E, HASIMOTA T. Biochemical effects of *Amanita muscaria* extract in mice. *Journal of Food and Hygiene Society of Japan (Shokuhin Eiseigaku Zasshi)* 1983; 24: 459-464.
12. KONIG-BERSIN P, WASER PG, LANGEMANN H, LICHTENSTEIGER W. Monoamines in the brain under the influence of muscimol and ibotenic acid, two psychoactive principles of *Amanita muscaria*. *Psychopharmacologia.* 1970; 18: 1-10.
13. GUNDLACH AL, BEART PM. Effect of muscimol on dopamine metabolism of the rat hypothalamus. *Experientia.* 1980; 36: 1312-1313.
14. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?/.temp/~sOtzBq:1:BASIC>
15. SATORA L, PACH D, BUTRYN B, HYDZIK P, BALICKA-SLUSARCZYK B. Fly agaric (*Amanita muscaria*) poisoning, case report and review. *Toxicol.* 2005; 45: 941-943.
16. BENJAMIN DR. Mushroom poisoning in infants and children: the *Amanita pantherina/muscaria* group. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992; 30: 13-22.
17. GOODMAN & GILMAN'S – The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Medical Publishing Division. Tenth Edition 2001: 237-238.
18. DOULL J, KLASSEN CD, AMDUR MD. *Casarett and Dull's toxicology.* 3rd Ed. New York: Macmillan Co., Inc. 1986: 764.

## 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

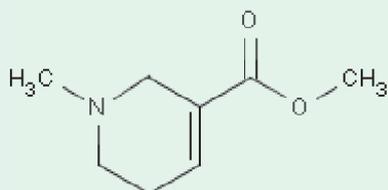
**Provenienza:** Originaria di Ceylon (Sri Lanka), Malesia, viene tuttavia coltivata in tutto il Sud-est asiatico, in India ed in alcune regioni dell'Africa centro-orientale

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

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<sup>(3)</sup>.

### Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Arecolina.

**Formula Molecolare:** C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (peso molecolare= 155,1).

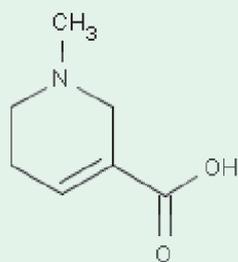
**Nome sistematico:** 1,2,5,6,tetraidro-1-metil-3-acido piridincarbossilico metilestere.

**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:** C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (peso molecolare= 141,1).

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

**Numero di registro CAS:** 499-04-7.

**Punto di fusione:** 232°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<sup>(3)</sup>. 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<sup>(3)</sup>.

## 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<sup>(4)</sup>. 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<sup>(3)</sup>. 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<sup>(5)</sup>. 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<sup>(3,6)</sup>. Solo altre tre molecole psicoattive (nicotina, etanolo e caffeina) sono consumate più frequentemente dell'areca nut<sup>(6)</sup>.

## 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, broncospasmo, miosi, incremento del tono muscolare ed incremento delle secrezioni salivare, gastrica, pancreatica, bronchiale e lacrimale<sup>(7)</sup>.

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<sup>(8)</sup>.

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<sup>(2)</sup>. È stato dimostrato anche che l'arecolina incrementa i livelli di acetilcolina cerebrale nel ratto<sup>(9)</sup>.

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

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

### *Dati relativi alla tossicità acuta dell'arecolina*<sup>(13)</sup>

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: DL50 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<sup>(14)</sup>.

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<sup>(15)</sup>. In un altro caso un paziente cardiopatico dopo avere masticato noce di Betel è deceduto, nonostante i ripetuti tentativi di defibrillazione, a causa di infarto acuto del miocardio con fibrillazione ventricolare<sup>(16)</sup>.

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: ciò fa ipotizzare il possibile sviluppo di tolleranza verso questi effetti<sup>(2)</sup> in seguito ad assunzione ripetuta.

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<sup>(17,18)</sup>.

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<sup>(19)</sup>.

A livello del sistema nervoso centrale l'arecolina esercita effetti muscarinici (miosi, riduzione del senso di fatica, aumento dell'attenzione e della concentrazione, agitazione seguita da una fase di depressione e prostrazione) mediati da un incremento dei livelli di acetilcolina e associati a senso di benessere<sup>(19-21)</sup>. Nei soggetti che per la prima volta assumono betel nut si possono manifestare vertigini<sup>(3)</sup>.

L'uso di Betel nut è stato associato allo sviluppo di diabete<sup>(17)</sup>. 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<sup>(22)</sup>.

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<sup>(23)</sup>.

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<sup>(21,24)</sup>.

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<sup>(7,3,25)</sup>.

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<sup>(26)</sup>. Il 15% di questi soggetti sviluppa successivamente anomalie tissutali (atipie) mentre nel 7% dei casi si verifica l'insorgenza di carcinoma a cellule squamose<sup>(27)</sup>.

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<sup>(28-30)</sup>.

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 glutatione S-trasferasi (GST)<sup>(31)</sup>.

L'arecolina, a causa dei suoi effetti colinergici determina broncocostrizione e può esacerbare i casi di asma<sup>(7,32)</sup>. 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<sup>(20)</sup>.

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

## Dipendenza e tolleranza

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

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<sup>(19)</sup>.

## 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<sup>(33)</sup>.

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

Gli estratti acquosi ed acetici di Betel sono in grado di indurre cancro all'esofago, alla laringe e tumori gastrointestinali; l'incidenza di cancro all'esofago è paragonabile a quella che si manifesta negli utilizzatori di tabacco. Questi estratti sono in grado di provocare rotture del DNA negli epatociti degli animali da esperimento<sup>(35)</sup>. *In vitro* l'alcalinità della calce incrementa la generazione di specie reattive dell'ossigeno responsabili degli effetti tossici sul DNA<sup>(36)</sup>. 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<sup>(37)</sup>.

## Teratogenicità

Non sono disponibili dati di teratogenicità sugli esseri umani. La teratogenicità è stata comunque dimostrata nel modello animale<sup>(38)</sup>. 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<sup>(39)</sup>.

## Effetti in gravidanza

Non sono disponibili evidenze scientifiche per quanto riguarda l'uso della noce di betel in gravidanza. Tuttavia, numerosi casi indicano che l'areca possiede un potenziale genotossico, mitogenico e clastogenico (causa rotture cromosomiali) soprattutto quando combinata con il tabacco<sup>(40,41)</sup>.

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<sup>(42)</sup>. 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<sup>(42)</sup>. 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<sup>(43)</sup>.

## 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<sup>(38)</sup>.

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

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 "Farmacodipendenza, Tossicodipendenza 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 0,5 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 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 3µm)  
 Fase Mobile: 90% acetato d'ammonio 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)  
 Gas di evaporazione: 350°C  
 Gas di nebulizzazione: 40 psi  
 Voltaggio del capillare: 1550 V  
 Voltaggio di fragmentor: 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

*Arecolina*: 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 *Areca nut* 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**

(tratto da: PICHINI S, PELLEGRINI M, PACIFICI R, MARCHEI E, MURILLO J, PUIG C, VALL O, GARCÍA-ALGAR O. Quantification of arecoline (*Areca nut* Alkaloids) in neonatal biological matrices by high-performance liquid chromatography/electrospray quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2003; 17: 1958-1964.

GARCÍA-ALGAR O, VALL O, ALAMEDA F, PUIG C, PELLEGRINI M, PACIFICI R, PICHINI S. Prenatal exposure to arecoline (*Areca nut* alkaloid) and birth outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90; 276-277.

MARCHEI E, DURGBANSHI A, ROSSI S, GARCÍA-ALGAR O, ZUCCARO P, PICHINI S. Determination of arecoline (*Areca nut* alkaloid) and nicotine in hair by highperformance liquid chromatography/ electrospray quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2005; 19: 3416–3418)<sup>(44-46)</sup>.

**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 traferita 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 acetato 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)

Gas di evaporazione: 350°C

Gas di nebulizzazione: 40 psi

Voltaggio del capillare: 1550 V

Voltaggio del fragmentor: 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 alcol metilico. Le soluzioni di lavoro alle concentrazioni di 10, 1 e 0,1 µg/ml sono preparate diluendo le soluzioni iniziali con alcol 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 0,3 e 10 ng di arecolina per milligrammo di capello) preparate giornalmente diluendo opportunamente le soluzioni madri in alcol metilico vengono aggiunte a campioni di meconio, sangue di cordone, urina, placenta e capelli precedentemente testati come drug-free. La concentrazione dello standard interno risulta pari a 10 µg/ml.

I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 0,85 µg/g o 0,85 µg/ml, 0,12 µg/g o 0,12 µg/ml e 0,012 µg/g o 0,012 µg/ml vengono preparati aggiungendo le soluzioni 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 GA, LIM CK, WARNAKULASURIYA S, PETERS TJ. Chemical and analytical aspects of areca nut. Addict Biol. 2002; 7: 99-102)<sup>(1)</sup>

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 mortaio. 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: 30°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. SINGHA & 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.

## 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.

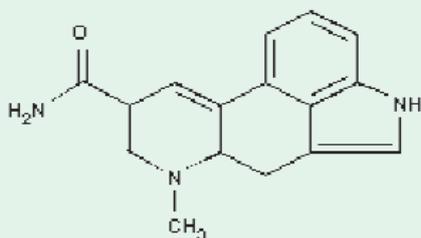
**Principio attivo:** L'Ergina (o Lisergamide o amide dell'acido lisergico LSA) è l'alcaloide principale psicoattivo (allucinogeno) contenuto nei semi della pianta. Altri alcaloidi presenti sono: l'isoergina, che presenta un'attività molto inferiore al suo epimero; l'ergometrina, l' $\alpha$ -idroissietilamide dell'acido lisergico, l' $\alpha$ -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<sup>(1,2)</sup>. 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<sup>(3)</sup>. 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
$\alpha$ -Idrossietilamide dell'acido lisergico	5,79	0,035
$\alpha$ -Idrossietilamide dell'acido isolisergico	3,98	0,024
Alcaloidi minori non identificati	18,82	0,113
Totale	100,00	0,600

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



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

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

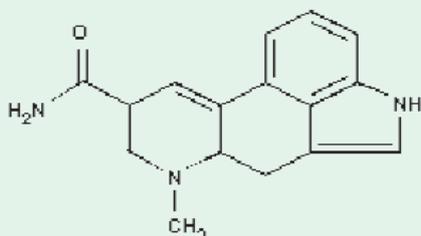
**Nome sistematico:** 9,10-dideidro-6-metilergolina-8-beta-carbossiamide.

**Numero di registro CAS:** 478-94-4.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Isoergina.

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

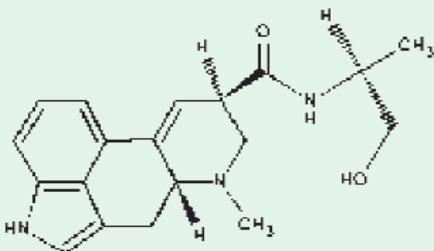
**Nome sistematico:** 9,10-dideidro-6-metil-ergolina-8-alfa-carbossiamide.

**Numero di registro CAS:** 2889-26-1.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Ergometrina.

**Formula Molecolare:**  $C_{19}H_{23}N_3O_2$  (peso molecolare= 425,5).

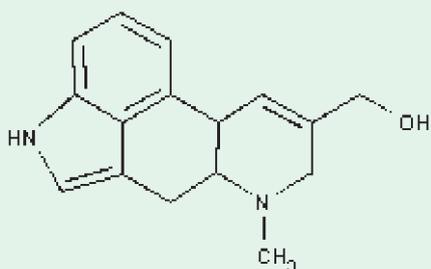
**Nome sistematico:** 9,10-dideidro-N-(2-idrossi-1-metiletil)-6-metil-8beta-(S)-9-ergolina-8-carbossiamide.

**Numero di registro CAS:** 60-79-7.

**Punto di fusione:** 162°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** solubile in acqua.



**Nome:** Elimoclavina.

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

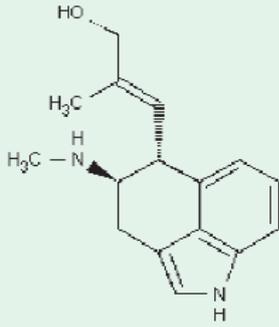
**Nome sistematico:** 8,9-Dideidro-6-metilergolina-8-metanolo.

**Numero di registro CAS:** 548-43-6.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Cianoclavina

**Formula Molecolare:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (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 di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.

## 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 dalle piante del 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) <sup>(6)</sup>. 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 <sup>(3,6-7)</sup>. 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'*Argyreia nervosa* sono prodotti dai semi di *Ipomea violacea* (Tliltlitzin) e *Rivea corimbosa* (ololiuhqui). Tali effetti, sebbene di minore entità, 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 µg/Kg presenta tre fasi distinte. La prima



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 Pharmaceuticals Ltd (Czech Republic). Poiché la LSA è inclusa nella Tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art.14 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 speciosa* – a review. J Med Arom Plant Sci. 1998; 20: 774-778.
3. HYLIN JW, WATSON DP. Ergoline alkaloids in tropical wood roses. Science. 1965; 148: 499-500.
4. 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 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 equi* 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:** *Withania somnifera* (L.) Dunal

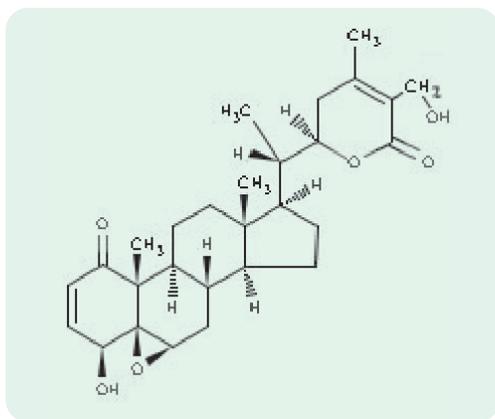
**Sinonimi:** ashwagandha, winter cherry, ginseng indiano

**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<sup>(1)</sup>. 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)<sup>(2)</sup>. 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<sup>(3)</sup>. 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:** C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> (peso molecolare = 470,5).

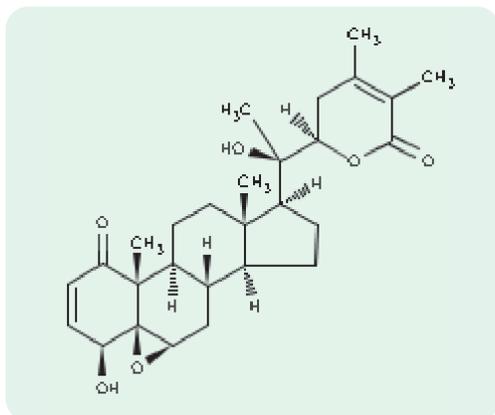
**Nome sistematico:** delta-lattone dell'acido (4β,5β,6β,22R)-5,6-epossi-4,22,27-tridrossi-1-ossoergosta-2,24-dien-26-oico.

**Numero di registro CAS:** 5119-48-2.

**Punto di fusione:** 243°C.

**UVmax (alcol etilico):** 214, 335 nm.

**Solubilità:** solubile in etanolo e in dimetilsolfossido.



**Nome:** Witanolide D.

**Formula Molecolare:** C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> (peso molecolare = 470,5).

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

**Numero di registro CAS:** 30655-48-2.

**Punto di fusione:** 251-253°C (acetato di etile).

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.

## 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 <sup>(1,4)</sup>.

## 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 <sup>(5)</sup>. Non sono noti provvedimenti legislativi restrittivi a carico dell'ashwagandha o dei suoi principi attivi nei diversi paesi della Comunità Europea. In Canada l'ashwagandha è inserita in un elenco di prodotti cosmetici e per la cura della persona per i quali si richiede di stabilire la potenziale tossicità <sup>(6)</sup>.

## 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 <sup>(7)</sup>. L'effetto immunostimolante sembra invece essere correlato alla capacità della pianta di indurre la sintesi di monossido d'azoto (NO) da parte dei macrofagi <sup>(8)</sup>.

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 <sup>(9)</sup>. La sostanza sembra possedere delle potenti proprietà anti-angiogeniche che la rendono particolarmente interessante nella ricerca associata allo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali <sup>(10)</sup>. *In vitro* la witaferina A inibisce la proliferazione cellulare agendo sulla sintesi nucleica e proteica con effetti citotossici <sup>(11)</sup>. 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 <sup>(12)</sup>. L'effetto antitumorale della witaferina A è stato osservato anche con la witaferina E <sup>(13)</sup>. 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 <sup>(14)</sup>.

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 <sup>(15)</sup>.

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 <sup>(16)</sup>.

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<sup>(17)</sup>.

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<sup>(18)</sup>.

L'ashwagandha incrementa l'attività dei macrofagi peritoneali esercitando così un effetto antimicrobico<sup>(19)</sup>. 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*<sup>(20)</sup>.

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

## 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<sup>(24)</sup>.

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<sup>(25)</sup>.

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<sup>(13)</sup>. 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<sup>(1)</sup>. In particolare uno studio condotto da Malhotra e coll.<sup>(25)</sup> 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)<sup>(26)</sup>.

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<sup>(27)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

La *Withania somnifera* può avere un effetto sedativo.

Potenziamenti 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<sup>(28)</sup>.

## Effetti in gravidanza

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

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

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 alcol metilico. Tutti i campioni sono filtrati prima di essere analizzati.

### **Condizioni analitiche**

Colonna cromatografica: Synergi MAX-RP 80 (150 mm 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)

Voltaggio di ionizzazione: 50 V

Voltaggio della sorgente: 3 Kv

### **Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate**

*Witaferina A*: 14,2 minuti

*Witanolide D*: 17,2 minuti

### **Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate**

*Witaferina A*: m/z 488, 417, 399

*Witanolide D*: m/z 488, 453, 288

**Standard**

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

**CURVA DI CALIBRAZIONE**

Due milligrammi di ogni standard sono disciolti in 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 del witanolide D in tutte le parti della pianta ma con una differenza significativa nel loro rapporto. Nella radice, il witanolide D risulta essere presente in percentuale maggiore (0,193% vs 0,066%). Questo è, invece, presente in percentuale minore nelle foglie rispetto la witaferina A (0,003% vs 0,238%). Nel fusto la percentuale dei due composti è per entrambi bassa (0,007% per il witanolide D e 0,048% per la witaferina A). Nei prodotti commerciali analizzati sono stati rilevati entrambi i composti. Nei prodotti solidi, la quantità della witaferina A varia da 0,003% a 0,051% mentre la quantità di witanolide D varia dallo 0,006% a 0,049%. Nei prodotti commerciali liquidi, la quantità della witaferina A è nel range 0,027-0,065% e quella del witanolide D varia dallo 0,238% al 0,364%.

**Bibliografia generale**

1. AUTORI NON RIPORTATI. *Withania somnifera*. Monograph Altern Med Rev. 2004; 9: 211-214.
2. GANZERA M, CHOUDHARY MI, KHAN IA. Quantitative HPLC analysis of withanolides in *Withania somnifera*. Fitoterapia. 2003; 74: 68-76.
3. KHAJURIA RK, SURI K, GUPTA RK, SATTI NK, SURI OP, QAZI GN. Separation, identification, and quantification of selected withanolides in plant extracts of *Withania somnifera* by HPLC-UV(DAD) – positive ion electrospray ionisation-mass spectrometry. J Sep Sci. 2004; 27: 541-546.
4. MISHRA LC, SING BB, DAGENAIS S. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (ashwagandha): a review. Altern Med Rev. 2000; 5: 334-346.
5. SENATO DELLA REPUBBLICA- Legislatura 13°- 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&DA) 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 HI, 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 vitro* 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 <sup>14</sup>C-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; 30: 181-190.
24. SHARADA AC, SOLOMON FE, & UMA DEVI P. Toxicity of *Withania somnifera* root extract in rats and mice. *Indian J Pharmacog*. 1993; 31: 205-212.
25. MALHOTRA CL, MEHTA VL, DAS PK, DHALLA NS. Studies on *Withania*- ashwagandha, Kaul (Part V): The effect of total alkaloids (ashwagandholine) on the central nervous system. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1965; 9: 127-136.
26. ARSECULERATNE SN, GUNATILAKA AAL, PANABOKKE RG. Studies on medicinal plants of Sri Lanka. Part 14: toxicity of some traditional medicinal herbs. *J Ethnopharmacol*. 1985; 13: 323-335.
27. VAN DER HOOFT CS, HOEKSTRA A, WINTER A, DE SMET PA, STRICKER BH. [Thyrotoxicosis following the use of ashwagandha]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005; 149: 2637-2638.
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.

# Artemisia absinthium

(Assenzio)



**Nome:** *Artemisia absinthium*

**Famiglia:** *Compositae*

**Genere:** *Artemisia* L

**Specie:** *Artemisia absinthium* L

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

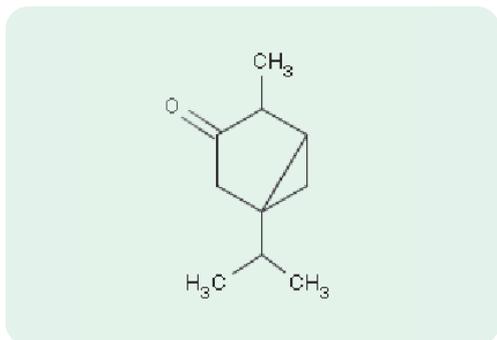
**Provenienza:** Europa (cresce spontanea particolarmente in Italia).

**Principio attivo:**  $\alpha$ - e  $\beta$ -tujone, absintina. Il tujone è un principio attivo contenuto anche nella *Salvia officinalis*.

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

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

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Tujone (absintolo).

**Formula Molecolare:**  $C_{10}H_{16}O$  (peso molecolare= 152,2).

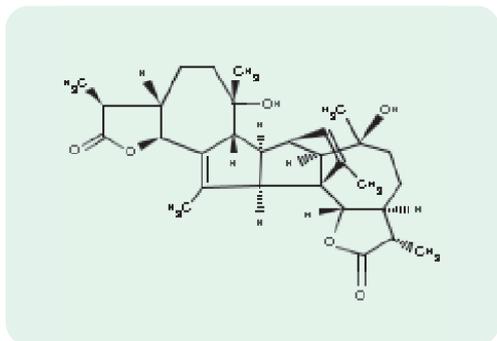
**Nome sistematico:** 4-metil-1-(1-metiletil)biciclo[3.1.0]esan-3-one;3-tujanone.

**Numero di registro CAS:** 546-80-5.

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

**UVmax:** in isoottano, 300 nm.

**Solubilità:** praticamente insolubile in acqua, solubile in alcol e diversi altri solventi organici<sup>(5)</sup>.



**Nome:** Absintina.

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

**Nome sistematico:** absintina.

**Numero di registro CAS:** 1362-42-1.

**Punto di fusione:** 179-180°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.

## Uso storico

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

Plinio e Plutarco, dal canto loro, nel 150 a.C. riferiscono come l'assenzio venisse utilizzato in qualità di insetticida per i campi. Tuttavia le foglie ed i fiori dell'*Artemisia absinthium* sono soprattutto conosciuti in qualità di ingredienti utilizzati per la preparazione di un liquore particolare, conosciuto, appunto, con il nome di assenzio<sup>(6)</sup>. Storicamente, l'inventore del liquore fu un medico francese, Pierre Ordinaire, che nel 1792, dopo essere fuggito dalla Rivoluzione Francese, si stabilì a Couvet, in Svizzera. Come molti medici di campagna, egli preparava da solo i rimedi contro le più comuni malattie utilizzando erbe officinali. In Svizzera trovò l'assenzio maggiore (*Artemisia absinthium*) e conoscendo l'uso di tale pianta nei tempi antichi, iniziò a sperimentarlo. Il Dr. Ordinaire distillò un forte liquore (circa 60° di volume alcolico) contenente oltre all'assenzio anche anice, issopo, dittamo, acoro, melissa (un tipo di menta) e svariate quantità di altre erbe comuni. Il suo assenzio divenne estremamente famoso come toccasana a Couvet e fu denominato già da allora *la Fée Verte* (La Fata Verde). Si dice che alla sua morte Ordinaire lasciò la sua ricetta segreta alle sorelle Henriod, anch'esse di Couvet, ma alcuni credono che le sorelle producessero il loro assenzio già molto prima di Pierre Ordinaire. Nel XIX secolo molte distillerie comparvero in Francia e in Svizzera producendo marchi diversi di assenzio e tale liquore divenne poi noto per la popolarità che ebbe in Francia tra gli scrittori ed artisti parigini alla fine del XIX secolo e all'inizio del XX<sup>(7)</sup>.

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

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

## Uso attuale

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

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

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

## Legislazione

In Italia, la monarchia vietò l'assenzio dopo un referendum nel 1931, ma il decreto legislativo del 25 gennaio 1992 N. 107<sup>(8)</sup>, a dispetto di un articolo di legge mai abrogato, sembra consentire la vendita dell'assenzio in Italia (in *e-commerce*), per soddisfare la libera circolazione delle merci in ambito dell'Unione Europea. A livello europeo, l'Allegato II della Direttiva 88/388/EEC<sup>(9)</sup> sugli aromatizzanti fissa a 0,5 mg/Kg il massimo livello consentito di tujone ( $\alpha$  e  $\beta$ ) nelle derrate alimentari e nelle bevande cui sono stati aggiunti aromatizzanti o ingredienti alimentari con proprietà aromatizzanti. Fanno eccezione,

essendo consentiti livelli maggiori di tujone: 1) le bevande alcoliche con non più del 25% in volume di alcol (5 mg/Kg); 2) le bevande alcoliche con più del 25% di alcol in volume (10 mg/Kg); le derrate alimentari contenenti preparazioni a base di salvia (25 mg/Kg), le birre (35 mg/Kg). Il tujone non può essere aggiunto come tale al cibo. La Francia e la Gran Bretagna hanno fissato il quantitativo massimo giornaliero di tujone che può essere assunto da un individuo. In Francia, tale quantitativo è tra i 15,6 e 44,3 µg/Kg peso corporeo/die. La Gran Bretagna, invece, ha fissato livelli più bassi, e pari, rispettivamente, a 3,9 e 14,2 µg/Kg peso corporeo/die. Tali valori sono stati ricavati in funzione dei limiti massimi proposti dal Consiglio d'Europa nel 2000. Il maggior apporto alimentare di tujone sembra derivare dal consumo di *Salvia officinalis* (o dai prodotti aromatizzati con la salvia) nonché dalle bevande alcoliche.

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

Negli Stati Uniti l'assenzio inteso come bevanda tradizionale è proibito a causa del contenuto in tujone. Il tujone è proibito come additivo alimentare in accordo alla sezione 801° del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (agosto 1972)<sup>(10)</sup>.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

Dall'assenzio si estrae un olio essenziale contenente lattoni sesquiterpenici quali absintina, anabsintina, artabsina, anabsina e anabsinina ai quali si possono ascrivere le proprietà farmacologiche della pianta. La tossicità dell'assenzio è invece da attribuire al monoterpene tujone e ai suoi metaboliti.

Sono stati identificati due metaboliti urinari neutri: il 3-β-idrossi-α-tujano e il 3-β-idrossi-β-tujano. Questi metaboliti indicano che la reazione di riduzione è stereospecifica, in virtù della differente configurazione dei due gruppi metilici. Inoltre esperimenti effettuati su microsomi di topo hanno mostrato come nel metabolismo l'α-tujone generi un metabolita principale, il 7-idrossi-α-tujone e cinque metaboliti secondari (4-idrossi-α-tujone, 4-idrossi-β-tujone, 8-idrossi-α-tujone, 10-idrossi-α-tujone ed il 7,8-deidro-α-tujone)<sup>(11)</sup>.

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

Nella medicina popolare l'assenzio è stato utilizzato nella cura dei sintomi dispeptici, oltre che come eupeptico (sostanza di intenso sapore amaro che favorisce la digestione) e carminativo (sostanza che favorisce l'eliminazione di gas dallo stomaco e dall'intestino)<sup>(12)</sup>.

L'assenzio possiede anche proprietà antimicrobiche. In un recente studio è stata osservata la capacità dell'olio essenziale di inibire la crescita di *Candida albicans* e *Saccharomyces cerevisiae*<sup>(13)</sup>.

L'assenzio esercita inoltre un effetto protettivo nei confronti di insulti tossici a carico del fegato che sembra essere parzialmente associato all'inibizione degli enzimi microsomiali epatici. Uno studio effettuato sui ratti ha evidenziato che l'estratto crudo della pianta somministrato per via orale alla dose di 500 mg/kg è in grado di esercitare sui roditori un'azione preventiva e curativa nei confronti del danno epatico indotto da paracetamolo e da tetracloruro di carbonio (CCl<sub>4</sub>), due modelli sperimentali di epatotossicità ampiamente utilizzati<sup>(14)</sup>.

Altri effetti biologici determinati dal tujone derivano da studi effettuati su colture di cellule embrionali di fegato di pollo. Da questi studi si evince che il tujone è porfirigenico (causa un accumulo di copro- e protoporfirina) e può essere responsabile di porfiria acuta. L'accumulo di porfirina indotto dal terpene viene ulteriormente incentivato dalla contemporanea somministrazione di desferossamina, un chelante per il ferro che inibisce la biosintesi dell'eme e mima il blocco che si verifica nei casi di porfiria acuta. Da questi studi risulta pertanto che la somministrazione di tujone può essere pericolosa in pazienti con deficit nella biosintesi dell'eme a livello epatico<sup>(15)</sup>.

## Tossicità

Nonostante presente in quantità minori rispetto al  $\beta$ -tujone, il principale responsabile degli effetti psicoattivi e tossici dell'assenzio è considerato l' $\alpha$ -tujone.

La neurotossicità dell' $\alpha$ -tujone è stata associata alla sua capacità di bloccare a livello cerebrale i recettori dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico (GABA). In particolare uno studio condotto da Hold e coll. <sup>(11)</sup> ha dimostrato che il tujone agisce da antagonista dei recettori GABA<sub>A</sub>. L' $\alpha$ -tujone è circa 2-3 volte più attivo e quindi più tossico del  $\beta$ -tujone. Per quanto meno potenti dell' $\alpha$ -tujone, i metaboliti 7-idrossi- $\alpha$ -tujone e deidro- $\alpha$ -tujone manifestano anch'essi effetti neurotossici. La riduzione dell'attività gabaergica prodotta dall' $\alpha$ -tujone contenuto nell'assenzio sembra favorire l'insorgenza di scariche elettriche neuronali anomale responsabili di manifestazioni cliniche di tipo comiziale <sup>(11,16)</sup>. È stato ipotizzato che l'attività pro-convulsivante dell' $\alpha$ -tujone possa essere correlata anche ad una riduzione della risposta del recettore 5-HT<sub>3</sub> per la serotonina <sup>(17)</sup>.

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

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

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

Dati relativi alla tossicità acuta del tujone Nel coniglio la DL50 dopo somministrazione endovenosa è 0,031 mg/Kg  
Nel ratto la DL50 dopo somministrazione orale è di 500 mg/Kg

## Effetti avversi

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

In passato (XIX e del XX secolo), l'abuso cronico di absinthe (il liquore a base di assenzio) è stato accusato di essere il principale responsabile dell'insorgenza di una sindrome definita col nome di "absintismo", caratterizzata da una iniziale sensazione di benessere cui facevano seguito allucinazioni ed un profondo stato depressivo. All'uso prolungato di assenzio veniva inoltre ascritta l'insorgenza di convulsioni, cecità, allucinazioni e deterioramento mentale. Caratteristico è il caso di Vincent van Gogh che negli ultimi anni della sua vita ha sperimentato allucinazioni, che sono state attribuite alla psicosi da cui era affetto. In realtà è stato verificato che l'artista era un forte bevitore di absinthe ed aveva probabilmente sviluppato la sindrome dell'absintismo, presumibilmente responsabile dei comportamenti anomali assunti dall'artista <sup>(20)</sup>.

Tuttavia, studi recenti indicano che il reale contenuto di tujone nel liquore preparato secondo la ricetta originale non è sufficiente a provocare gli effetti tossici che si manifestano in seguito ad assunzione cronica. Gli autori di queste ricerche suggeriscono che gli "effetti non desiderati" osservati all'epoca potrebbero essere in realtà derivati dall'abuso cronico di alcol contenuto nel liquore, dalla miscela di alcune erbe tossiche (*Acorus calamus*, *Tanacetum vulgare*) che venivano utilizzate come adulteranti del liquore, o ancora, all'uso di adulteranti quali zinco o cloruro di antimonio <sup>(3)</sup>.

Sebbene dunque i risultati degli studi effettuati sembrano dare ragione del fatto che il contenuto di tujone nel liquore di assenzio sia piuttosto basso, occorre sottolineare tuttavia che esistono oggi diversi casi clinici in cui viene riportato il manifestarsi di effetti avversi (attacchi epilettici) in individui che hanno assunto olio essenziale contenente tujone <sup>(1)</sup>.

È stato riportato un caso clinico riferito ad un paziente ospedalizzato a causa di episodi convulsivi associati a rabdomiolisi, insufficienza renale e scompenso cardiaco congestizio in seguito all'assunzione erronea di 10 ml di olio essenziale di assenzio. La sintomatologia è regredita insieme ad una normalizzazione dei parametri di laboratorio dopo 17 giorni di degenza <sup>(21)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

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

Poiché il tujone contenuto nell'assenzio può ridurre l'efficacia clinica del fenobarbital, con un meccanismo non ancora chiarito, l'associazione con tale farmaco sarebbe da evitare<sup>(22)</sup>.

## Effetti in gravidanza

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

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DEL TUJONE IN BEVANDE A BASE DI *Artemisia absinthium*:** (metodologia messa a punto nei Laboratori dell'Unità "Farmacodipendenze, tossicodipendenze e doping del Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità)

L'analisi viene eseguita su bevande di *Artemisia absinthium* mediante gas cromatografo accoppiato allo spettrometro di massa.

### Estrazione del campione

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

### Condizioni strumentali

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

Temperatura Iniettore: 250°C

Gas: Elio a 11,60 psi

Modalità di iniezione: Splitless

Flusso: 1 ml/min

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

### Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Tujone: 5,8 minuti

### Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Tujone: m/z : 110, 68, 55

### Standard

Lo standard di tujone utilizzato per le analisi è stato acquistato presso la ditta Sigma-Aldrich (Milano-Italia)

## CURVA DI CALIBRAZIONE

Le soluzioni standard degli analiti (1 mg/ml) vengono preparate in alcol metilico. Le soluzioni standard di lavoro (range di concentrazioni di 1-100 µg/ml) sono preparate diluendo le soluzioni madri e conservandole a -20°C fino al momento dell'analisi. Lo standard interno viene usato ad una concentrazione di 100 µg/ml. Gli standard di calibrazione (con range di concentrazioni

tra 50 e 1000 µg/ml per il tujone) vengono preparati quotidianamente aggiungendo le soluzioni metanoliche a concentrazione nota a campioni di liquido precedentemente testati come drug-free. I campioni utilizzati per il controllo di qualità vengono preparati aggiungendo le soluzioni metanoliche a campioni di liquido precedentemente testati come drug-free. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

L'analisi quantitativa è stata effettuata comparando i picchi identificati dallo ione m/z 110 dello standard di Tujone a concentrazione nota con lo ione m/z 110 del Tujone ottenuto dai campioni.

## RISULTATI

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

## Bibliografia generale

1. EUROPEAN COMMISSION- Health & Consumer Protection Directorate general- 2003. Opinion of the Scientific Committee on food on Thujone. Document SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/23 ADD2 Final.
2. STRANG J, ARNOLD WN, PETERS T. Absinthe: what's your poison? *BMJ*. 1999; 319: 1590-1592.
3. LACHENMEIER DW, EMMERT J, KUBALLA T, SARTOR G. Thujone – cause of absinthism? *Forensic Sci Int*. 2006; 158: 1-8.
4. ZHANG W, LUO S, FANG F, CHEN Q, HU H, JIA X, ZHAI H. Total synthesis of absinthin. *J. Am. Chem. Soc.* 2005; 127: 18-19.
5. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10Th Ed. Merck & Co., Inc. 1983: 1346.
6. <http://www.galenotech.org/assenzio.htm>
7. <http://www.lafeeabsinthe.com/it/faq.php>
8. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA – Decreto Legislativo 25/01/1992, N°107 "Attuazione delle direttive 88/388/CEE e 91/71/CEE relative agli aromi destinati ad essere impiegati nei prodotti alimentari ed ai materiali di base per la loro preparazione" - G.U. n°39 del 17.2.92.
9. EEC, 1988. Council Directive 88/388/EEC of 21 June 1988 on the approximation of the laws of the Member States relating to flavouring for use in food-stuffs and to source materials for their production. *Official Journal of the European Communities*, 15.07.1988, L184/61-67.
10. [http://erowid.org/chemicals/absinthe/absinthe\\_law.shtml](http://erowid.org/chemicals/absinthe/absinthe_law.shtml)
11. HÖLD KM, SIRISOMA NS, IKEDA T, NARAHASCHI T, CASIDA JE. A-thujone (the active component of absinthe):  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification. *Proc Natl Acad Sci*. 2000; 97: 3826-3831.
12. BLUMENTHAL M, BUSSE WR, GOLDBERG A. (eds). *The Complete German Commission E Monographs*, 1st ed. American Botanical Council, Austin, TX; 1998.
13. JUTEAU F, JERKOVIC I, MASOTTI V, MILOS M, MASTELIC J, BESSIERE JM, VIANO J. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Artemisia absinthium* from Croatia and France. *Planta Med*. 2003; 69: 158-161. 14. GILANI AH, JANBAZ KH. Preventive and curative effects of *Artemisia absinthium* on acetaminophen and CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity. *Gen Pharmacol*. 1995; 26: 309-315.
15. BONKOVSKY HL, CABLE EE, CABLE JW, DONOHUE SE, WHITE EC, GREENE YJ, LAMBRECHT RW, SRIVASTAVA KK, ARNOLD WN. Porphyrinogenic properties of the terpenes camphor, pinene, and thujone (with a note on historic implications for absinthe and the illness of Vincent van Gogh). *Biochem Pharmacol*. 1992; 43: 2359-2368.
16. RIETJENS I, MARTENA MJ, BOERSMA MG, SPIEGELBERG W, ALINK GM. Molecular mechanisms of toxicity of important food-borne phytochemicals. *Mol Nutr Food Res*. 2005; 49: 131-158.
17. DEIML T, HASENEDER R, ZIEGLGANSBERGER W, RAMMES G, EISENSAMER B, RUPPRECHT R, HAPFELMEIER G. Alpha-thujone reduces 5-HT<sub>3</sub> receptor activity by an effect on the agonist-reduced desensitization. *Neuropharmacology*. 2004; 46: 192-201.
18. MESCHLER JP, HOWLETT AC. Thujone exhibits low affinity for cannabinoid receptors but fails to evoke cannabimimetic responses. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999; 62: 473-480.
19. MUTO T, WATANABE T, OKAMURA M, MOTO M, KASHIDA Y, MITSUMORI K. Thirteen-week repeated dose toxicity study of wormwood (*Artemisia absinthium*) extract in rats. *J Toxicol Sci*. 2003; 28: 471-478.
20. ARNOLD WN. Vincent van Gogh and the thujone connection. *JAMA*. 1988; 260: 3042-3044.
21. WEISBORD SD, SOULE J, KIMMEL PL. Brief Report: Poison on line - acute renal failure caused by oil of wormwood purchased through the internet. *N Engl J Med*. 1997; 337: 825-827.
22. TYAGI A, DELANTY N. Herbal remedies, dietary supplements, and seizures. *Epilepsia*. 2003; 44: 228-235.
23. MCGUFFIN M, HOBBS C, UPTON R. *American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook*, CRC Press, Boca Raton, FL; 1997.

# Ayahuasca

(*Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*)

*Banisteriopsis caapi*



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

**Famiglia:** *Malpighiaceae*

**Genere:** *Banisteriopsis* L

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

**Sinonimi:** Daime, Yajé, Natema

**Provenienza:** regioni tropicali dell'America Meridionale

*Psychotria viridis*



**Nome:** *Psychotria viridis*

**Famiglia:** *Rubiaceae*

**Genere:** *Psychotria*

**Specie:** *Psychotria viridis*

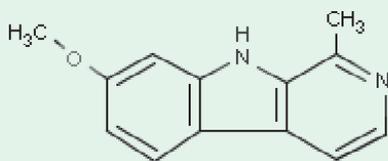
**Sinonimi:** chacruna

**Provenienza:** foreste pluviali dell'America Meridionale.

**Principio attivo:** N, N-dimetiltriptamina (*Psychotria viridis*); armina, tetraidroarmina, armalina (*Banisteriopsis caapi*).

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

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Armina

**Formula Molecolare:** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (peso molecolare: 212,2).

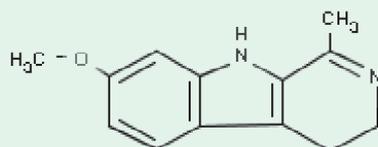
**Nome sistematico:** 7-metossi-1-metil- 9H-Pirido (3,4-b) indolo.

**Numero di registro CAS:** 442-51-3.

**Punto di fusione:** 273°C.

**UVmax:** 241,301, 336 nm.

**Solubilità:** solubile in acqua calda.



**Nome:** Armalina.

**Formula Molecolare:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (peso molecolare: 214,2).

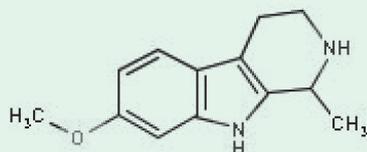
**Nome sistematico:** 4,9-diidro-7-metossi-1-metil -3H-pirido(3,4-b)indolo.

**Numero di registro CAS:** 304-21-2.

**Punto di fusione:** 229-231°C

**UVmax:** 218, 260, 376 nm.

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



**Nome:** Tetraidroarmina.

**Formula Molecolare:** C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (peso molecolare:216,2).

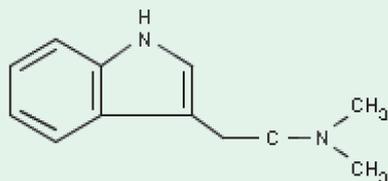
**Nome sistematico:** 1,2,3,4-tetraidro-7-metossi-9H-Pirido(3,4-b)indolo-1-metil-idrocloruro.

**Numero di registro CAS:** 40959-16-8.

**Punto di fusione:** 232-243°C.

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

**Solubilità:** non esistono dati in letteratura riguardanti la solubilità di questo composto.



**Nome:** N,N-dimetiltriptamina (DMT).

**Formula Molecolare:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> (peso molecolare: 188,2) .

**Nome sistematico:** N-Dimetil-1H-indolo-3-etilamina.

**Numero di registro CAS:** 61-50-7.

**Punto di fusione:** 44,6-46,8°C.

**UVmax:** 279-288 nm.

**Solubilità:** solubile in acido acetico.

## Uso storico

Uso storico: Il popolo indigeno del bacino del Rio delle Amazzoni utilizza da tempo immemorabile il decotto della porzione lignificata e polverizzata delle liane di *Banisteriopsis caapi* e delle foglie di *Psychotria viridis* per cerimonie religiose e per scopi magico-terapeutici. Il più antico oggetto conosciuto legato al cerimoniale dell'Ayahuasca è una coppa ricavata da una pietra intagliata e decorata con incisioni, trovata nella foresta ecuadoregna e legata alla cultura Pastaza (500 a.c. - 50 d.c.). Ciò dimostra come l'Ayahuasca sia conosciuta ed utilizzata da almeno 2500 anni.

## Uso attuale

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

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

Negli anni '90 in America e in Europa si sono diffuse pratiche di preparazione e di uso dei cosiddetti "analoghi dell'Ayahuasca" o "anahuasca": bevande psicoattive ottenute mediante l'impiego di piante talvolta diverse da quelle utilizzate nell'Ayahuasca tradizionale, ma contenenti i medesimi principi attivi presenti nella coppia di piante originali. Una delle piante più utilizzate in Europa e in Italia per la preparazione di analoghi dell'Ayahuasca è il *Peganum harmala* o *Ruta siriaca*, di cui si utilizzano i piccoli semi<sup>(9)</sup>.

## Legislazione

In Italia la DMT è inserita in tabella I dell'elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art.14 del DPR n. 309/90. In Italia, si hanno notizie sia di sequestri di Ayahuasca (La Circostrizione Doganale di Perugia dell'Agenzia della Dogane - Servizio Antifrode Doganale - Protocollo n.2790 riporta nel settembre 2004 il sequestro di 27 litri di infuso; e nel gennaio 2005 di 7 litri) sia di arresti legati al suo consumo (marzo 2005: sequestrati 40 litri di Ayahuasca, 24 persone colpite da ordinanza di custodia cautelare secondo il quotidiano on-line di Perugia: [www.perugianews.it/](http://www.perugianews.it/)). In Europa sono stati emessi diversi provvedimenti giudiziari nei confronti degli adepti alla setta del Santo Daime (una delle comunità religiose che basano le loro cerimonie sul consumo della bevanda). In particolare, in Olanda, nell'ottobre 1999 sono stati arrestati due dirigenti della setta rilasciati dopo tre giorni di detenzione. Un'istruttoria penale è stata avviata a carico dei due dirigenti, che si è risolta con una sentenza di assoluzione da parte del Tribunale di Amsterdam nel maggio 2000. Anche in Francia, nel novembre 1999, sono stati arrestati dirigenti delle Chiese del Daime che sono rimasti in prigione per tre mesi: anche in questo caso, però, la Corte d'Appello di Parigi, con sentenza del 13 gennaio 2005 ha prosciolti gli imputati con una sentenza che di fatto legalizza in Francia l'uso rituale dell'Ayahuasca. La DMT è illegale negli Stati Uniti ed è inclusa nella Schedule I drug in the Controlled Substances Act. È inoltre inserita nell'elenco delle sostanze poste sotto il controllo dell'International Narcotics Control Board attraverso il suo inserimento nella Schedule I della Convenzione delle Sostanze Psicotrope del 1971. La legalità del consumo di Ayahuasca in relazione a cerimoniali religiosi è stata a lungo dibattuta in Brasile (patria naturale di religioni quali il Santo Daime) ed infine intorno alla seconda metà degli anni ottanta, l'Ayahuasca è stata legalizzata solo se il suo consumo è inserito in un contesto rituale e senza fini di lucro.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

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

La DMT sintetica viene solitamente fumata sotto forma di base libera o somministrata per via parenterale. Assunta per queste vie, la sostanza causa episodi psichedelici intensi, e ad insorgenza immediata (gli effetti compaiono entro 30 sec), che si manifestano con alterazioni della percezione (della propria identità e della realtà circostante), allucinazioni (gli indios sosten-

gono che l'Ayahuasca è una porta che si apre per permettere al corpo di ricevere l'arrivo di spiriti che producono visioni, in particolare legate alla giungla e agli spiriti degli animali) e con uno stato di allerta e di vigilanza. Le visioni provocate dall'Ayahuasca, come per altri allucinogeni, dipendono in parte dal proprio stato emotivo. Tali episodi comunque sono solitamente di breve durata (5-10 minuti). La DMT agisce anche sul sistema nervoso simpatico causando stimolazione del sistema adrenergico con incremento della frequenza cardiaca, aumento della pressione sanguigna e midriasi.

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

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

Per la DMT, la dose soglia (dopo somministrazione per via endovenosa) alla quale si manifestano gli effetti allucinogeni è pari a 0,2 mg/kg. Altri effetti causati dalla DMT comprendono un aumento dei livelli plasmatici di:  $\beta$ -endorfina, corticotropina, cortisolo, prolattina e ormone della crescita (GH); rimangono invece inalterati i livelli di melatonina<sup>(7)</sup>.

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

L'Ayahuasca recentemente è stata presa in considerazione anche per alcune potenziali applicazioni terapeutiche. Gli estratti della pianta, in presenza di un opportuno contesto psicoterapeutico, si sono mostrati efficaci nel trattamento dell'alcolismo e della dipendenza indotta dall'abuso di altre sostanze stupefacenti<sup>(9)</sup>. Inoltre è stato suggerito che l'Ayahuasca possa essere utile per il trattamento dei disturbi mentali nei quali si sospetta un deficit serotonergico. Alterazioni di questo tipo sono stati considerati alla base di una serie di disordini quali depressione, autismo, schizofrenia, deficit dell'attenzione e sindrome ipercinetica. Pertanto, la somministrazione a lungo termine degli estratti di Ayahuasca potrebbe essere efficace per il trattamento di queste condizioni patologiche<sup>(10)</sup>.

L'assunzione regolare del tè di Ayahuasca è stata associata a potenziali effetti immunomodulatori che potrebbero favorire un'attività di tipo antineoplastica<sup>(11)</sup>. Al momento tuttavia non esistono sufficienti evidenze scientifiche a supporto di tale teoria.

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

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

## Tossicità

### Dati relativi alla tossicità acuta della dimetiltriptamina<sup>(15)</sup>

Nell'uomo: TDL: 1 mg/kg.

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

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

### Dati relativi alla tossicità acuta dell'armina

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

Nel coniglio: LDL dopo somministrazione endovenosa: 60 mg/kg.

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

### Dati relativi alla tossicità acuta dell'armalina

Nel topo: DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 120 mg/kg.

Nel coniglio: LDL dopo somministrazione endovenosa: 20 mg/kg.

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

Non sono noti dati di tossicità relativi alla tetraidroarmina.

## Effetti avversi

Essendo dei potenti inibitori delle MAO, le  $\beta$ -carboline possono bloccare la deaminazione della serotonina incrementandone i livelli cerebrali. Questo effetto sembra essere alla base della sedazione osservata negli utilizzatori della Ayahuasca<sup>(9)</sup>.

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

Occasionalmente gli assuntori di Ayahuasca possono manifestare disturbi gastrointestinali con nausea, vomito e diarrea<sup>(17)</sup>.

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

## Interazioni farmacologiche

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

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

## Effetti in gravidanza

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

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

### **ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELL'ARMINA, ARMALINA ED N,N DIMETILTRIPTAMINA NELLA POLVERE DI Ayahuasca**

(tratto da: KIKURA-HANAJIRI R, HAYASHI M, SAISHO K, GODA Y. Simultaneous determination of nineteen hallucinogenic tryptamines/-calboline and phenethylamines using gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography- electrospray ionisation-mass spectrometry. J Chromatogr B. 2005; 825: 29-37)<sup>(20)</sup>.

Le analisi per la determinazione dell'armina, armalina e dimetiltriptamina vengono eseguite sia mediante gas cromatografo che mediante cromatografo liquido accoppiati ad uno spettrometro di massa.

### **Estrazione del campione**

20 mg di polvere contenuta in capsule o 100 mg di materiale essiccato proveniente dalle piante vengono estratti con 2 ml di alcol metilico e posti in un bagnetto ultrasuoni per 10 minuti. Successivamente, dopo aver centrifugato per 5 minuti a 3000 rpm, la soluzione viene filtrata ed iniettata. Tutte le procedure di estrazione vengono eseguite con vetreria ambrata per proteggere i campioni dalla luce.

## **Condizioni analitiche del Gas Cromatografo**

Colonna capillare: DB5-MS (0,25 mm x 30 m x 0,25 µm)

Temperatura Iniettore: 200°C

Gas: Elio alla pressione di 11,60 psi

Modalità di iniezione: Splitless

Programmata di temperatura: 120°C per 1 minuto, 120°C - 190°C a 2,5°C/min per 20 minuti, 190°C-280°C 15°C/min per 5 minuti.

Modalità di rilevazione: scansione con range di masse da 40-550 m/z

## **Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate**

*DMT*: 30,1 minuti

*Armina*: 56,4 minuti

*Armalina*: 55,5 minuti

## **Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate**

*DMT*: m/z 188, 143, 130, 115

*Armina*: m/z 212, 197, 168, 106

*Armalina*: m/z 214, 198, 170, 115

## **Condizioni analitiche della Liquido massa**

Colonna: Atlantis dC18 ( 2,0 mm x 10mm x 5µm)

Temperatura colonna: 40°C

Fase Mobile A: Ammonio Formiato 10 mM (pH 3)/ Acetonitrile (95:5 v:v)

Fase Mobile B: Acetonitrile: Metanolo (70:30 v:v)

Modalità di separazione: gradiente

Flusso di azoto: 13 L/min

Pressione del nebulizzatore: 50 psi

Temperatura del vaporizzatore: 350°C

Voltaggio del capillare: 3500V

Voltaggio del fragmentor: 80°C

Modalità di rilevazione: elettrospray in modalità positiva, scansione con range di masse da 50-400 m/z

## **Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate**

*DMT*: 15 minuti

*Armina*: 43,5 minuti

*Armalina*: 41,2 minuti

## **Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate**

*Armina*: m/z 189 (viene identificato e quantificato un solo picco)

*Armina*: m/z 213, 197, 169

*Armalina*: m/z 215, 198, 170

## **Standard**

La armina e l'armalina utilizzate per le analisi sono state acquistate presso la ditta WAKO pure chemical industries (Osaka, Giappone).

Poiché la DMT è inclusa nella Tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art.14 del DPR n.309 del 1990, il suo acquisto richiede autorizzazione ministeriale.

## CURVA DI CALIBRAZIONE

Le soluzioni standard degli analiti (1 mg/ml) vengono preparate in metanolo e conservate a -20°C. Le soluzioni standard di lavoro e di calibrazione (range di concentrazione: 0,1-50 µg/ml) sono preparate giornalmente diluendo opportunamente in alcol metilico le soluzioni madri.

## RISULTATI

Gli autori della pubblicazione sopra riportata, per i campioni di ayahuasca da loro esaminati, forniscono i seguenti risultati quantitativi

Armina (polvere)	7,6 µg/mg
Armalina (polvere)	8,1 µg/mg
Armina (materiale essiccato)	29,7 µg/mg
Armalina (materiale essiccato)	32,3 µg/mg
DMT	11,8 µg/mg

## Bibliografia generale

1. CALLAWAY JC, BRITO GS, NEVES ES. Phytochemical analyses of *Banisteriopsis Caapi* and *Psychotria viridis*. *J Psychoactive Drugs*. 2005;37: 145-150.
2. CALLAWAY JC. Various alkaloid profiles in decoticons of *Banisteriopsis Caapi*. *J Psychoactive Drugs* 2005; 37: 151-155.
3. [http://www.samorini.net/doc/bib\\_it/bit\\_aya.htm](http://www.samorini.net/doc/bib_it/bit_aya.htm)
4. MCKENNA DJ, TOWERS GH, ABBOTT FS. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants Part 2: constituents of orally active Myristicaceous hallucinogens. *J Ethnopharmacol*. 1984; 12: 179-211.
5. PIERCE PA, PEROUTKA SJ. Hallucinogenic drug interactions with neurotransmitter receptor binding sites in human cortex. *Psychopharmacology* (Berlin). 1989; 97: 118-122.
6. SCHULTES R. Ethnobotanical significance of additives to New World hallucinogens. *Plant Sci Bull*. 1972; 18, 34- 41.
7. STRASSMAN RJ, QUALLS CR, UHLENHUTH EH, KELLNER R. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51:98-108.
8. RIBA J, VALLE M, URBANO G, YRITIA M, MORTE A, BARBANOJ MJ. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 306: 73-83.
9. MCKENNA DJ. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacol Ther*. 2004; 102: 111-129.
10. CALLAWAY JC, AIRAKSINEN MM., MCKENNA DJ, BRITO GS, GROB CS. Platelet serotonin uptake sites increased in drinkers of ayahuasca. *Psychopharmacology*. 1994; 116: 385-387.
11. TOPPING DM. Ayahuasca and cancer: one man's experience. *MAPS Newsletter*. 1998; 8: 22-26 (on-line: <http://www.maps.org/newsletters/v08n3/08322top.html>).
12. HOPP KH, CUNNINGHAM LV, BROMEL MC, SCHERMEISTER LJ, KAHLIL SKW. In vitro antitrypanosomal activity of certain alkaloids against *Trypanosoma lewisi*. *Lloydia*. 1976; 39: 375-377.
13. RODRIGUEZ E, CAVIN JC, WEST JE. The possible role of Amazonian psychoactive plants in the chemotherapy of parasitic worms: a hypothesis. *J Ethnopharmacol*. 1982; 6, 303- 309.
14. SCHWARZ MJ, HOUGHTON PJ, ROSE S, JENNER P, LEES AD. Activities of extract and constituents of *Banisteriopsis Caapi* relevant to parkinsonism. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 75: 627-633.
15. TOXNET – <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
16. LEJOYEUX M ADES J, ROUILLON F. Serotonin syndrome: incidens, symptoms and treatment. *CNS Drugs*. 1994; 2: 132-143.
17. CALLAWAY JC, MCKENNA DJ, GROB CS, BRITO GS, RAYMOND LP, POLAND RE, ANDRADE EN, ANDRADE EO, MASH DC. Pharmacokinetics of hoasca alkaloids in healthy humans. *J Ethnopharmacol*. 1999; 65, 243- 256.
18. SKLEROV J, LEVINE B, MOORE KA, KING T, FOWLER D. A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation. *J Anal Toxicol*. 2005; 29: 838-841.
19. CALLAWAY JC, GROB CS. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse interactions. *J Psychoactive Drugs*. 1998; 30:367-369.
20. KIKURA-HANAJIRI R, HAYASHI M, SAISHO K, GODA Y. Simultaneous determination of nineteen hallucinogenic tryptamines/-calbolines and phenethylamines using gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography- electrospray ionisation-mass spectrometry. *J Chromatogr B*. 2005; 825: 29-37.

## Calea zacatechichi Schl.

(Hoja de Dios)



**Nome:** *Calea zacatechichi*

**Famiglia:** *Compositae*

**Genere:** *Calea*

**Specie:** *Calea zacatechichi* Schl

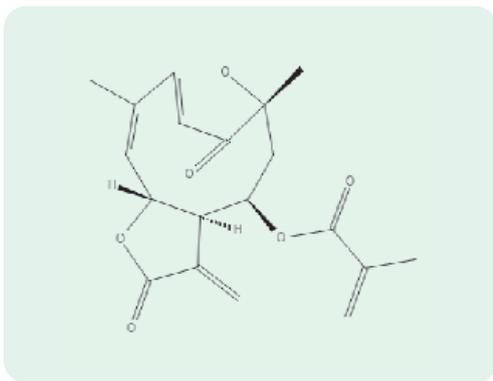
**Sinonimi:** zacate de perro; hoja madre, hoja de dios, thle-pelakano (foglia di Dio)

**Provenienza:** Messico e Costa Rica

**Principio attivo:** sesquiterpeni (calassina, ciliarina); germacranolidi (1 $\beta$ -acetossi-zacatechinolide, 1-osso-zacatechinolide)<sup>(1)</sup>.

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

### Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Calassina.

**Formula Molecolare:** C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (peso molecolare=344,4).

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

**Numero di registro CAS:** 30412-86-3.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.

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

### Uso storico

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

### Uso attuale

Alcuni messicani della regione di Oaxaca la utilizzano ancora oggi per curare alcune patologie. Alcuni autori riportano la testimonianza degli indiani Chontal, che utilizzano le foglie della pianta (che vengono fumate o bevute sotto forma di infuso) per ottenere messaggi divinatori durante il sonno notturno, attraverso i sogni. I siti web che commercializzano le smart drugs inse-

riscono la pianta nella categoria delle erbe allucinogene con effetti “onirogenici” (aumento delle percezioni sensoriali dei sogni durante il sonno), anche se in realtà le proprietà farmacologiche dei costituenti psicoattivi della pianta non sono state ancora chiarite con studi clinici sistematici.

## Legislazione

In Italia nè la calassina, nè la ciliarina, la 1 $\beta$ -acetossi-zacatechinolide, la 1-osso-zacatechinolide 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. Anche in Europa non esistono restrizioni legali a carico dello *Calea zacatechichi* o dei suoi principi attivi. La detenzione, il commercio e la coltivazione della *Calea zacatechichi* sono legali negli Stati Uniti, sebbene non sia stato approvato il suo utilizzo in ambito alimentare.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

La *Calea zacatechichi* è una pianta utilizzata dagli indiani Chontal del Messico per ottenere messaggi divinatori durante la notte. Poiché non sono ancora noti i principi attivi responsabili degli effetti onirico/allucinogeni riferiti dai consumatori di *Calea*, non è possibile stabilire quali siano i meccanismi biochimici che stanno alla base degli effetti farmacologici indotti dalla pianta.

In letteratura si riporta uno studio condotto in doppio cieco e contro placebo su volontari sani ai quali sono state somministrate basse dosi di un estratto di *Calea zacatechichi* (circa 1 g/kg). I volontari che hanno assunto l'estratto hanno mostrato, rispetto ai controlli, un significativo incremento del tempo di reazione, un incremento degli stati di sonno leggero e un maggior numero di risvegli spontanei. Inoltre è stato osservato un aumento dell'attività onirica durante le fasi di sonno leggero. L'assunzione di tè di *Calea zacatechichi* prima di dormire rende i sogni più realistici e più facilmente rievocabili durante la fase di veglia. La *Calea zacatechichi* può anche produrre una sensazione di benessere e rilassamento che perdura per più giorni<sup>(1)</sup>.

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

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

Uno studio di Roan Ramos e coll. condotto sull'animale da esperimento utilizzando varie piante messicane, ha dimostrato un effetto ipoglicemizzante della *Calea zacatechichi*<sup>(5)</sup>.

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

## Tossicità

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

Alle dosi utilizzate nell'uomo, gli estratti organici di *Calea zacatechichi*, causano nei gatti variazioni all'elettroencefalogramma e sonnolenza. Dosi elevate inducono incremento della salivazione, atassia e, occasionalmente, conati di vomito<sup>(1)</sup>.

## Effetti avversi

Alcuni siti web segnalano che la *Calea zacatechichi* assunta a dosi elevate, ma non ben definite, provoca tachicardia, ipertensione, ansia, irritabilità ed insonnia<sup>(7)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

Non sono state riportate possibili interazioni farmacologiche.

## Effetti in gravidanza

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

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

Non sono riportate metodologie di analisi per la determinazione dei principi attivi della *Calea zacatechichi* su parti della pianta stessa.

### Bibliografia generale

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

# Citrus aurantium L.

(arancio amaro)



**Nome:** *Citrus aurantium*

**Famiglia:** Rutaceae

**Genere:** *Citrus*

**Specie:** *Citrus aurantium* L.

**Sinonimi:** Sour orange, Bitter orange, Seville orange.

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

**Principio attivo:** ( $\pm$ )-*p*-sinefrina; ( $\pm$ ) -*p*-octopamina.

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

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

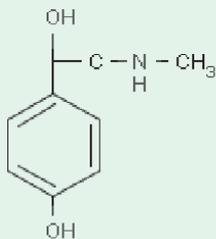
L'octopamina è un'ammina biologica derivata dalla  $\beta$ -idrossilazione della tiramina da parte della dopamina  $\beta$ -idrossilasi. La forma naturale D (-) è tre volte più potente della forma L (+) nel produrre risposte cardiovascolari di tipo adrenergico. Nel sistema nervoso degli invertebrati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

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

**Tabella 1:** Contenuto di dl-octopamina e dl-sinefrina in *Citrus aurantium* L. varietà amara.<sup>(4)</sup>

Campione	Octopamina (%)	Sinefrina (%)
Frutto fresco	<LOQ	0,020
Frutto essiccato	<LOQ	0,352
Estratto secco n.1	0,028	3,003
Estratto secco n.2	0,023	3,079
Prodotto erboristico n.1	0,013	0,989
Prodotto erboristico n.2	0,147	0,664
Prodotto erboristico n.3	0,015	0,250

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Sinefrina (ossedrina).

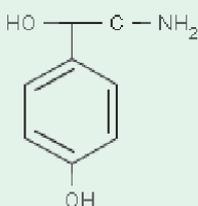
**Formula Molecolare:**  $C_9H_{13}NO_2$  (peso molecolare= 167,2).

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

**Numero di registro CAS:** 94-07-5.

**Punto di fusione:** 184-185°C; forma cristallina, stabile all'aria ed alla luce<sup>(5)</sup>.

**Solubilità:** la sinefrina cloridrato è solubile in acqua.



**Nome:** Octopamina.

**Formula Molecolare:**  $C_8H_{11}NO_2$  (peso molecolare= 153,1).

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

**Numero di registro CAS:** 104-14-3.

**Solubilità:** l'octopamina cloridrato è solubile in acqua. La forma D(-) cristallizza in acqua calda; a 160°C muta in un composto con punto di ebollizione >250°C.

## Uso storico

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

## Uso attuale

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

## Legislazione

In Italia, la Circolare n.3 del 18 luglio 2002 pubblicata in Gazzetta Ufficiale n.188 del 12 /08/2002 riporta avvertenze specifiche per prodotti contenenti alcuni specifici ingredienti vegetali. Riguardo il *Citrus aurantium* la circolare recita: «l'apporto giornaliero di sinefrina con le quantità d'uso indicate non deve superare i 30 mg, corrispondenti a circa 800 mg di *Citrus aurantium* con un titolo del 4% di tale sostanza. Avvertenze: non superare la dose giornaliera consigliata. In presenza di cardiovasculopatie e/o ipertensione, prima di assumere il prodotto, consultare il medico. Si sconsiglia l'uso in gravidanza, durante l'allattamento e al di sotto dei 12 anni»<sup>(8)</sup>. La vendita di prodotti per perdere peso contenenti *Citrus aurantium* o sinefrina non è autorizzata in Canada<sup>(9)</sup>. Negli Stati Uniti il *Citrus aurantium* (bitter orange) è inserito nel Poisonous Plants Database (PPD), tuttavia la FDA ha solo proposto, ma non definito la proibizione della vendita dei prodotti contenenti estratti di pianta o sinefrina. L'olio estratto dalla buccia, i fiori e le foglie sono altresì inseriti nel database americano degli additivi alimentari (EAFUS, o "Everything Added to Food in the United States"), un inventario di tutto ciò che negli Stati Uniti viene aggiunto al cibo in qualità di additivo. Nel succo d'arancia concentrato, il volume di succo d'arancia amara non può eccedere il 5%.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

I principali componenti presenti negli estratti di *Citrus aurantium* sono la p-sinefrina e la p-octopamina, due sostanze prodotte anche nei vertebrati. La sinefrina è un simpaticomimetico, agonista dei recettori  $\alpha$ -1 adrenergici<sup>(10)</sup>. È in grado di stimolare il sistema nervoso simpatico dando luogo alla caratteristica risposta del "combatti o fuggi" (fight or flight). Sia la sinefrina che l'octopamina endogene, sembrano essere coinvolte nella patogenesi dell'emicrania<sup>(11)</sup>.

A livello periferico, la sinefrina, attraverso la stimolazione dei recettori  $\alpha$ -1 adrenergici, produce vasocostrizione e incremento della pressione ematica<sup>(12)</sup>.

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

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

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

L'octopamina è il secondo componente più importante del *Citrus aurantium*. È considerata, tra gli analoghi delle catecolamine, la sostanza con maggiore affinità per i recettori  $\beta$ -3 adrenergici. L'octopamina in vitro stimola la lipolisi ed il consumo di ossigeno negli adipociti di ratto e di cane mentre è molto meno attiva sulle cellule umane<sup>(13)</sup>.

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

I principali metaboliti urinari dell'octopamina sono l'acido o-idrossimandelico, l'acido p-idrossimandelico e l'acido m-idrossimandelico<sup>(5)</sup>.

## Tossicità

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

**Tabella 2.** Valori di tossicità acuta in modello animale per l'octopamina e sinefrina.<sup>(7)</sup>

Modalità di somministrazione	Specie	LD <sub>L0</sub> /LD <sub>50</sub> /TD <sub>L0</sub>
<i>(±)-p-octopamina [104-14-3]</i>		
s.c.	topo	LD <sub>50</sub> = 2070 mg/Kg (13,51 mmol/Kg)
i.p.		LD <sub>50</sub> = 600 mg/Kg (3,92 mmol/Kg)
i.v.		LD <sub>50</sub> = 75 mg/Kg (0,49 mmol/Kg)
i.c.		LD <sub>50</sub> = 2100 mg/Kg (13,71 mmol/Kg)
orale		LD <sub>50</sub> = 4200 mg/Kg (27,42 mmol/Kg)
s.c.	ratto	LD <sub>50</sub> = 350 mg/Kg (2,28 mmol/Kg)
i.p.		LD <sub>50</sub> = 1350 mg/Kg (8,813 mmol/Kg)
orale		LD <sub>50</sub> = 1240 mg/Kg (1,31 mmol/Kg)
i.v.	cavia	LD <sub>L0</sub> = 200 mg/Kg (1,31 mmol/Kg)
<i>(±)-p-sinefrina [94-07-5]</i>		
s.c.	topo	LD <sub>L0</sub> = 1500 mg/Kg (8,971 mmol/Kg)
	ratto	LD <sub>L0</sub> = 1500 mg/Kg (8,971 mmol/Kg)
i.p.	topo	LD <sub>50</sub> = 1000 mg/Kg (5,981 mmol/Kg)
i.v.	topo	LD <sub>50</sub> = 270 mg/Kg (1,61 mmol/Kg)
	coniglio	LD <sub>L0</sub> = 150 mg/Kg (0,897 mmol/Kg)
<i>(S)-(+)-p-sinefrina [532-80-9]</i>		
s.c.	topo	LD <sub>L0</sub> = 700 mg/Kg (4,19 mmol/Kg)
orale	topo	TD <sub>L0</sub> = 1 mg/Kg (6 μmol/Kg)
<i>(±)-p-sinefrina [5985-28-4]</i>		
s.c.	topo	LD <sub>L0</sub> = 400 mg/Kg (1,96 mmol/Kg)
	ratto	LD <sub>L0</sub> = 320 mg/Kg (1,57 mmol/Kg)
	cavia	LD <sub>L0</sub> = 500 mg/Kg (2,45 mmol/Kg)

i.c. = intracerebrale; i.p. = intraperitoneale; i.v. = endovenosa; LD50 = dose letale per il 50% degli animali testati; LDLo = minima dose letale; n.p. non pervenuto; s.c. = sottocutaneo; TDLo = minima dose tossica per vie di somministrazione diverse dalle precedenti, per un lungo periodo di tempo e che ha dimostrato di generare effetti carcinogenici, teratogeni in animali o umani, o di produrre alcuni effetti tossici nell'essere umano

Nel ratto, la somministrazione di estratti standardizzati di arancio amaro contenenti concentrazioni differenti di sinefrina (4 e 6 %) può causare la morte degli animali trattati dovuta ad insorgenza di aritmie ventricolari con allargamento del complesso QRS all'elettrocardiogramma<sup>(14)</sup>.

## Effetti avversi

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

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

Dal 1° Gennaio 1998 al 24 Febbraio 2004, l'Health Canada (Ministero della Salute Canadese) ha ricevuto 16 segnalazioni di eventi avversi cardiovascolari manifestatisi in soggetti che avevano assunto prodotti a base di arancio amaro o di sinefrina. Tutti i casi segnalati erano di notevole gravità. In sette casi gli integratori incriminati contenevano anche caffeina, mentre in otto casi era presente anche efedrina. Un solo caso era relativo ad un paziente che aveva assunto prodotti a base di arancio amaro privi di caffeina o efedrina. Due dei pazienti segnalati sono deceduti.

In base a queste segnalazioni risulta difficile valutare la pericolosità della sinefrina o del *Citrus aurantium* in quanto le informazioni sul quantitativo e sulla composizione della miscela assunta erano insufficienti<sup>(15)</sup>.

In letteratura è possibile rintracciare una serie di segnalazioni di effetti avversi associati all'uso di integratori a base di arancio amaro o di sinefrina.

In un caso si fa riferimento ad una donna di 55 anni, ricoverata in regime di pronto soccorso a causa di un infarto insorto in seguito all'assunzione di un prodotto dimagrante a base di arancio amaro e di caffeina<sup>(16)</sup>.

Un altro dei casi descritti si riferisce ad un paziente di 38 anni, ricoverato a causa di un ictus ischemico insorto a seguito dell'assunzione di prodotti dietetici contenenti sinefrina<sup>(17)</sup>.

Infine, il caso di una ragazza di 22 anni che in seguito all'assunzione di un prodotto a base di *Citrus aurantium* ha manifestato una sincope da sforzo con all'elettrocardiogramma un prolungamento dell'intervallo QT<sup>(18)</sup>. Ad ogni modo, è anche necessario sottolineare che in nessuno di questi casi il rapporto di causalità tra l'assunzione di estratti di *Citrus aurantium* e l'insorgenza degli effetti avversi è stato determinato con certezza<sup>(19)</sup>.

Negli Stati Uniti, a seguito della messa al bando dell'efedra negli integratori alimentari, la FDA ha focalizzato la sua attenzione sui preparati a base di *Citrus aurantium*, divenuto componente di elezione, al posto dell'efedra, nei prodotti utilizzati per perdere peso. Le segnalazioni di reazioni avverse correlate all'uso di *Citrus aurantium* sono state tuttavia contestate attraverso una contro-analisi operata dall'American Herbal Products Association (AHPA), l'ente che negli Stati Uniti rappresenta le industrie erboristiche<sup>(20)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

*In vitro* l'arancio amaro, per la presenza di furanocumarine, è in grado di inibire l'isoforma CYP3A4 del citocromo P-450 e può pertanto interagire con numerosi farmaci metabolizzati da tale sistema<sup>(21)</sup>.

Interazioni farmacologiche sono state osservate in particolare con midazolam e sesquinarvir<sup>(22)</sup>. Inoltre, studi sugli animali hanno dimostrato che il succo d'arancia può inibire il metabolismo della ciclosporina<sup>(23)</sup>. In soggetti sani invece gli estratti di arancio amaro possono incrementare la biodisponibilità del calcio-antagonista felodipina<sup>(22)</sup>.

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

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

## Effetti in gravidanza e allattamento

Gli estratti di *Citrus aurantium* sono controindicati in gravidanza e durante l'allattamento.

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA SINEFRINA NEL *Citrus aurantium*** (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 capsule e bevande a base di *Citrus aurantium* mediante un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa.

### Estrazione del campione

Dalla capsula si prelevano 100 mg di polvere mentre dalla bevanda prelevano 1ml di liquido a cui si aggiungono 100 µl di Standard interno (3,4 metilendioossipropilamfetamina, MDPA). Successivamente, si aggiungono 2 ml di tampone fosfato a pH 10. Dopo aver centrifugato il campione a 3500 rpm per 10 minuti si preleva il surnatante e si estrae quindi con 1,5 ml di una soluzione formata da 9 ml di cloroformio e 1 ml di isopropanolo (soluzione 9:1). La soluzione viene agitata mediante vortex e centrifugata per 10 minuti in una centrifuga da banco a 2500 rpm. Il procedimento di estrazione in cloroformio - isopropanolo viene ripetuto per due volte.

La fase organica raccolta si trasferisce in un tubo di vetro e si evapora sotto flusso di azoto. L'essiccato così formato si derivatizza in bagno secco a 80°C per 20 minuti con 50 µl di anidride pentafluorobutirrica. La soluzione viene successivamente evaporata sotto flusso di azoto e l'essiccato viene ripreso con 50 µl di acetato di etile. Si raffredda a temperatura ambiente ed 1 µl di soluzione viene iniettato nel gas cromatografo/spettrometro di massa con le seguenti condizioni strumentali:

### Condizioni strumentali

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

Temperatura Iniettore: 260°C

Gas: Elio a 11,60 psi

Modalità di iniezione: Split: 15:1

Programmata di temperatura: 120°C per due minuti, 120°C-290°C a 10 C°/min

### Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Sinefrina: 8,4 minuti

MDPA (standard interno): 9,8 minuti

### Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Sinefrina: m/z 190, 119, 428

MDPA (standard interno): m/z 86, 105, 135

### Standard

Gli standard di Sinefrina e MDPA (Standard Interno.) utilizzati nelle analisi dei campioni sono stati acquistati presso la ditta Alltech.

## CURVA DI CALIBRAZIONE

Le soluzioni standard degli analiti (1 mg/ml) vengono preparate in alcol metilico. Le soluzioni standard di lavoro alle concentrazioni di 100, 10 e 1 µg/mg sono preparate diluendo le soluzioni madri e conservandole a -20°C fino al momento dell'analisi. Lo standard interno viene usato ad una concentrazione di 100 µg/mg. Gli standard di calibrazione (range concentrazioni: 50 - 1000 µg/100mg per i campioni di polvere di sinefrina e tra 0,2, e 50 µg/ml per i campioni liquidi) vengono preparati quotidianamente aggiungendo le soluzioni metanoliche a concentrazione nota a campioni di polvere e liquido precedentemente testati come drug-free. I campioni utilizzati per il controllo di qualità vengono preparati aggiungendo le soluzioni metanoliche a campioni di polvere precedentemente testati come drug-free. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch analitico per con-

trollare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

L'analisi quantitativa è stata effettuata comparando il picco identificato 119 della sinefrina con con lo ione 135 dello standard interno.

## RISULTATI

L'analisi delle polveri capsule e della bevanda a base di Citrus aurantium ha evidenziato la presenza di:

Sinefrina 60,3 mg/g

Sinefrina 0,48 mg/ml

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA SINEFRINA ED OCTOPAMINA NEL *Citrus aurantium*** (tratto da: PELLATI F, BENVENUTI S, MELEGARI M, FIRENZUOLI F. Determination of adrenergic agonist from extracts and herbal products of Citrus aurantium L. var. amara by LC. J Pharm Biomed Anal. 2002; 29: 1113-1119) <sup>(4)</sup>.

L'analisi viene eseguita su prodotti erboristici freschi o essiccati a base di *Citrus aurantium* mediante cromatografo liquido con rivelatore ad assorbimento di luce UV visibile (diode array).

### Estrazione del campione

Una quantità di campione polverizzato ( 0,2-2 g) viene estratta a temperatura ambiente con 20 ml di acqua mediante agitatore magnetico per 30 minuti. Dopo aver centrifugato per 15 minuti a 3500 rpm, il supernatante viene filtrato sotto vuoto ed il residuo viene nuovamente estratto con la stessa metodica ottenendo un volume finale di 50 ml per i materiali essiccati e di 25 ml per i materiali freschi. Una quantità pari a 5 µl delle soluzioni viene poi iniettata nella strumentazione.

### Condizioni strumentali

Colonna: Lichrospher RP -18 ( 125mm x 4mm, 5µm)

Pre-colonna: Lichrospher RP -18 (4mm x 4mm, 5µm)

Fase Mobile: Acido Citrico 0,02M / Diidrogeno fosfato di Sodio 0,02M (7:3 v/v) a pH 3

Flusso: 1 ml/min

Modalità di separazione: isocratica

Lunghezza d'onda: 220 nm

### Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Sinefrina: 3,8 minuti

Octopamina: 2 minuti

### Standard

Gli Standard di sinefrina e octopamina utilizzati nella metodica sopra riportata sono stati acquistati presso la ditta Sigma (Milano, Italia)

## CURVA DI CALIBRAZIONE

Le soluzioni standard di lavoro sono preparate diluendo le soluzioni iniziali con acqua ottenendo un range di concentrazioni pari a 1,8-35,9 µg/ml per l'octopamina e 50,2-50 µg/ml per la sinefrina.

## RISULTATI

L'analisi dei prodotti erboristici (n=3) degli estratti essiccati (n=2) e prodotti freschi (n=2) a base di Citrus aurantium ha evidenziato la presenza di:

### Prodotti erboristici

Sinefrina: 0,98%, 0,66%, 0,25%

Octopamina: 0,013%, 0,147%, 0,015%

## **Estratti essiccati**

Sinefrina: 3%, 3,07%

Octopamina: 0,028%, 0,023%

## **Prodotti freschi**

Sinefrina: 0,020%, 0,35%

Octopamina: inferiore al limite di quantificazione

## **Bibliografia generale**

1. FOUGH-BERMAN A, MYERS A. *Citrus aurantium*, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. *Exp Biol Med.* 2004; 229: 698-704.
2. ALLISON DB, CUTTER G, POEHLMAN ET, MOORE DR, BARNES S. Exactly which synephrine alkaloids does *Citrus aurantium* (bitter orange) contain? *Int J Obes.* 2005; 29: 443-446.
3. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10Th Ed. Merck & Co., Inc. 1983: 971.
4. PELLATI F, BEVENUTI S, MELEAGRI M, FIRENZUOLI F. Determination of adrenergic agonists from extracts and herbal products of *Citrus aurantium* L. var. amara by LC. *J Pharmacol Anal.* 2002; 29: 1113-1119.
5. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10Th Ed. Merck & Co., Inc. 1983: 1295.
6. BLUMENTHAL M. Bitter orange peel and synephrine. Part 1 WholeFoods 2004 and Part 2. WholeFoods 2005. ©American Botanical Council.
7. NTP. Bitter orange (*Citrus aurantium* var. amara). Extracts and constituents ( $\pm$ )-p-synephrine [CAS No.94-07-5] and ( $\pm$ )-p-octopamine [CAS No. 104-14-3]. Review of toxicological literature. National Toxicology Program. Jun 2004.
8. ITALIA. Circolare n.3, 18 luglio 2002. Applicazione della procedura di notifica di etichetta di cui all'art.7 del Decreto legislativo n.111/1992, ai prodotti a base di piante e derivati aventi finalità salutistiche. *Gazzetta Ufficiale* n.188, 12 agosto 2002.
9. HEALTH CANADA Products containing bitter orange or synephrine: suspected cardiovascular adverse reactions. *Canadian Adverse reaction newsletter* 2004; 14: 3-4.
10. HOFFMAN BB, TAYLOR P. Neurotransmission. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001:115-153.
11. D'ANDREA G, TERRAZZINO S, FORTIN D, COCCO P, BALBI T, LEON A. Elusive amines and primary headaches: historical background and perspectives. *Neurol Sci.* 2003; 24: S65-S67.
12. PENZAK SR, JANN MW, COLD JA, HON YY, DESAI HD, GURLEY BJ. Seville (sour) orange juice: synephrine content and cardiovascular effects in normotensive adults. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41: 1059-1063.
13. CARPENE C, GALITZKY J, FONTANA E, ATGIE C, LAFONTAN M, BERLAN M. Selective activation of beta3-adrenoceptors by octopamine: comparative studies in mammalian fat cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1999; 359: 310-321.
14. CALAPAI G, FIRENZUOLI F, SAITA A. Antiobesity and cardiovascular toxic effects of *Citrus aurantium* extracts in the rat: a preliminary report. *Fitoterapia.* 1999; 70: 586-592.
15. JORDAN S., MURTY M., PILON K. Products containing bitter orange or synephrine: suspected cardiovascular adverse reactions. *CMAJ.* 2004 Oct 12;171(8): 993-4.
16. NYKAMP DL, FACKIH MN, COMPTON AL. Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. *Ann Pharmacother.* (2004); 38(5): 812-6.
17. BOUCHARD NC, HOWLAND MA, GRELLER HA, HOFFMAN RS, NELSON LS. Ischemic stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine. *Mayo Clin Proc.* (2005); 80(4): 541-5.
18. NASIR JM, DURNING SJ, FERGUSON M, BAROLD HS, HAIGNEY MC. Exercise-induced syncope associated with QT prolongation and ephedra free Xenadrine. *Mayo Clinic Proc.* (2004);79: 1059-62.
19. HALLER CA, BENEWITZ NL, JACOB P 3rd. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *Am J Med.* (2005); 118(9): 998-03.
20. MCGUFFIN M. FDA spins numbers on bitter orange AERS: AHPA analysis finds only 1 actual report associated with bitter orange. *AHPA Report* (2004); 19 (9): 2-4.
21. GUO LQ, TANIGUCHI M, CHEN QY, BABA K, YAMAZOE Y. Inhibitory potential of herbal medicines on human cytochrome P450-mediated oxidation: Properties of Umbelliferous or Citrus crude drugs and their relative prescriptions. *Jpn J Pharmacol* (2001); 85(4): 399-08.
22. MALHOTRA S, BAILEY DG, PAINE MF, WATKINS PB. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin Pharmacol Ther* (2001); 69: 14-23.
23. HOU YC, HSIU SL, TSAO CW, WANG YH, CHAO PD. Acute intoxication of cyclosporin caused by coadministration of decoctions of the fruits of *Citrus aurantium* and the Pericarps of *Citrus grandis*. *Planta Med* (2000); 66(7): 653-655.

# Ephedra sinica

(Ma huang)



**Nome:** *Ephedra sinica*

**Famiglia:** *Ephedraceae*

**Genere:** *Ephedra* L

**Specie:** *Ephedra sinica* Stapf

**Sinonimi:** Mao; Ma-Huang

**Provenienza:** Asia (Cina, Corea, Giappone).

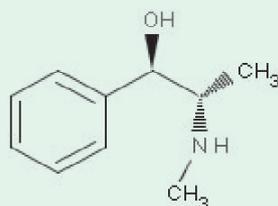
**Principio attivo:** L'efedrina, la d-pseudoefedrina, la N-metilefedrina, la N-metilpseudoefedrina, la norpseudoefedrina e la norefedrina (fenilpropanolamina) sono i principi attivi contenuti nell'*Ephedra sinica*. L'efedrina, alcaloide principale della pianta, è un solido cristallino, di colore bianco, dal sapore

amaro e dall'odore lievemente aromatico. L'efedrina ed il suo isomero ottico, la pseudoefedrina, sono strutturalmente molto simili alla metamfetamina e alla dobutamina. I laboratori clandestini, che sintetizzano illecitamente anfetamina e derivati amfetaminici, utilizzano una semplice deidrogenazione per ottenere metamfetamina a partire dall'efedrina. L'efedrina contiene due atomi di carbonio asimmetrici; solo *l*-efedrina e l'efedrina racemica sono utilizzate nella pratica clinica.

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

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

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Efedrina.

**Formula Molecolare:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO (peso molecolare = 165,2).

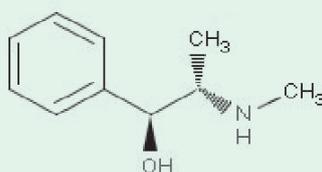
**Nome sistematico:** (1R,2S)-2-metilammino-1-fenilpropanolo.

**Numero di registro CAS:** 299-42-3.

**Punto di fusione:** 38°C.

**UVmax:** 251 nm.

**Solubilità:** solubile in acqua, alcol, cloroformio, etere, glicerolo e parafina liquida.



**Nome:** Pseudoefedrina.

**Formula Molecolare:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO (peso molecolare = 165,2).

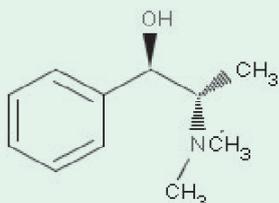
**Nome sistematico:** (1S,2S)-2-metilammino-1-fenilpropanolo.

**Numero di registro CAS:** 90-82-4.

**Punto di fusione:** 116-119°C.

**UVmax:** 251 nm.

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



**Nome:** Metilefedrina.

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

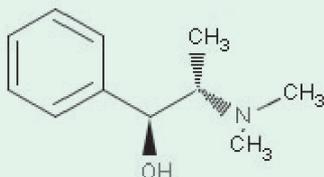
**Nome sistematico:** (1R,2S)-2-dimetilammino-1-fenilpropanolo.

**Numero di registro CAS:** 17605-71-9.

**Punto di fusione:** 190°C.

**UVmax:** 251 nm.

**Solubilità:** solubile in cloroformio ed etere.



**Nome:** Metilpseudoefedrina.

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

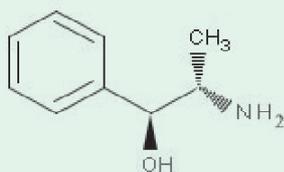
**Nome sistematico:** (1S,2S)-2-dimetilammino-1-fenilpropanolo.

**Numero di registro CAS:** 51018-28-1.

**Punto di fusione:** 190°C.

**UVmax:** 251 nm.

**Solubilità:** solubile in cloroformio ed etere.



**Nome:** Norpseudoefedrina (catina).

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

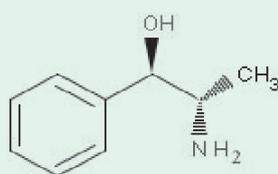
**Nome sistematico:** (1S,2S)-2-ammino-1-fenilpropanolo

**Numero di registro CAS:** 36393-56-3.

**Punto di fusione:** 75-78°C.

**UVmax:** 251 nm.

**Solubilità:** solubile in alcol, cloroformio ed etere.



**Nome:** Norefedrina (fenilpropanolamina).

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

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

**Numero di registro CAS:** 14838-15-4.

**Punto di fusione:** 101°C.

**UVmax:** 251 nm

**Solubilità:** solubile in alcol, cloroformio ed etere.

## Uso storico

Il termine cinese *Ma-huang* potrebbe essere grossolanamente tradotto in italiano come “astringente giallo”, “equiseto giallo”, o, ancora, “canapa gialla” (il termine *huang* significa giallo; ma può avere invece significati differenti) ed indica in maniera specifica le parti aeree dell'*Ephedra sinica*. La medicina tradizionale cinese riconosce proprietà medicamentose agli steli verdi della pianta, che vengono essiccati, bolliti in acqua calda e somministrati sottoforma di tè. La dose consigliata corrisponde a 1,5-9 gr di decotto d'erba al giorno. Altre tre specie di *Ephedra* sembrano contenere alcaloidi, sebbene non siano riconosciute dalla farmacopea cinese (*Ephedra minuta* Florin, *Ephedra distachya* L., *Ephedra gerardiana* Wall). La *Ephedra gerardiana* viene utilizzata da tempo immemorabile nella medicina tradizionale Indiana. Sebbene in passato la Cina abbia rappresentato il maggior produttore di ma-huang nel mondo, attualmente l'India ed il Pakistan sono riconosciuti tra i principali produttori della pianta<sup>(4)</sup>. In passato l'efedrina, il principio attivo dell'*Ephedra sinica*, è stata utilizzata nel trattamento della sindrome di Stokes-Adams e come stimolante del sistema nervoso centrale nella narcolessia e negli stati depressivi.

L'efedrina ed i suoi sali sono stati utilizzati nel trattamento di forme lievi di asma bronchiale e di broncospasmo; attualmente però i broncodilatatori più selettivi ( $\beta_2$ -stimolanti) ne hanno soppiantato l'uso, in virtù del fatto che l'efedrina è in grado di stimolare anche i recettori  $\alpha$  e  $\beta_1$ adrenergici. L'efedrina è stata anche utilizzata per contrastare l'incontinenza urinaria, sebbene la sua efficacia in questo senso non sia stata chiaramente dimostrata. In effetti, l'efedrina causa ritenzione urinaria, soprattutto negli uomini con iperplasia prostatica benigna. È stata anche utilizzata nel trattamento dell'ipotensione arteriosa che interviene a seguito di anestesia spinale<sup>(3-4)</sup>.

## Uso attuale

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

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

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

## Legislazione

In Italia né l'efedrina, né la pseudoefedrina, né la metilefedrina, la metilepseudoefedrina o la norefedrina, così come né l'intera pianta o parti di essa sono incluse nella tabella I di cui all'articolo 14 della legge 309/90. È invece inclusa nella suddetta tabella la norpseudoefedrina (o catina). L'efedrina, la pseudoefedrina e la norefedrina tuttavia sono inserite nella categoria I dell'allegato I per le sostanze classificate di cui al decreto legislativo n.258 del 12 Aprile 1996 (G.U.112 del 15/05/1996) che riguarda il recepimento della direttiva 92/109/CEE relativa alla fabbricazione e all'immissione in commercio di talune sostanze impiegate nella fabbricazione illecita di sostanze stupefacenti e psicotrope. Tale allegato è presente nel Testo aggiornato della legge 309/90 (G.U. n.62 del 15/03/06). L'efedrina, la pseudoefedrina e la metilefedrina sono inserite nella lista dei farmaci, delle sostanze biologicamente o farmacologicamente attive di cui all'articolo 1 della legge n. 376/00: "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n 294 del 18 dicembre 2000. Tale lista è stata approvata con Decreto Ministeriale del 15 ottobre 2002 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 278 del 27 novembre 2002.

Un campione di urine viene giudicato positivo ad un controllo antidoping quando presenta una concentrazione di efedrina pari o superiore a 10  $\mu\text{g/ml}$ <sup>(6)</sup>.

La regolamentazione di tale sostanza è tuttavia disposta di controversie nonostante evidenze scientifiche mostrino pesanti effetti collaterali a carico del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale. Pertanto a causa delle reazioni avverse è possibile asserire che i preparati "erboristici" a base di efedrina possono risultare particolarmente pericolosi anche in rela-

zione con la possibilità che una sensibilizzazione “non grave” (legata alla suscettibilità individuale nei confronti dell’efedrina) si trasformi, compatibilmente con le condizioni generali del soggetto e con eventuali patologie preesistenti, in patologie più importanti con esito talvolta fatale<sup>(7)</sup>.

Per comprendere quale sia il quantitativo necessario di efedrina da assumere per ottenere un campione di urine positivo al controllo antidoping, si riporta come esempio un lavoro pubblicato da Lefebvre et al. nel 1992<sup>(8)</sup> in cui è stata analizzata l’escrezione urinaria di efedrina a seguito dell’assunzione di quattro dosi in ciascuna delle cavità nasali di una soluzione commerciale di efedrina (spray nasale), ad intervalli di due ore, per un totale di circa 14 mg di efedrina somministrati. I livelli d’efedrina riscontrati nelle urine variavano tra 0,9 e 16,5 µg/ml, mentre la percentuale media di recupero della sostanza entro 10 ore dall’assunzione era pari al 33 %. Secondo gli stessi autori, l’uso di una formulazione commerciale tipo spray nasale d’efedrina a dosi terapeutiche può dare luogo ad una concentrazione media di principio attivo nelle urine pari a circa 5 µg/ml. Per la Svizzera ed i paesi Europei i prodotti contenenti derivati dell’efedrina sono registrati quali prodotti farmaceutici acquistabili solo con ricetta medica.

Recentemente, la Food and Drug Administration (FDA), l’organismo americano responsabile per il controllo di prodotti farmaceutici ed alimentari, sulla base dei dati scientifici a disposizione riguardanti la farmacologia dell’efedrina e dei composti simili e gli eventi avversi riportati a seguito dell’assunzione di integratori dietetici a base di efedrina, ha concluso che i suddetti integratori comportano rischi per la salute a breve e lungo termine. Per tale motivo, la medesima FDA ha ritenuto di disporre che gli integratori alimentari a base d’efedrina devono essere considerati come adulterati ed ha deciso di proibire tutti i prodotti che contengano dei derivati dell’efedrina<sup>(9)</sup>.

Inoltre tale sostanza risulta inserita nelle lista delle sostanze proibite pubblicata dalla World Antidoping Agency (WADA).

## Proprietà farmaco-tossicologiche

Le proprietà farmacologiche dell’efedrina sono dovute alla presenza di efedrina, pseudoefedrina ed altri alcaloidi strutturalmente correlati. L’efedrina e la pseudoefedrina sono agenti simpaticomimetici dotati di attività agonista, sia diretta che indiretta, nei confronti dei recettori alfa e beta-adrenergici e stimolante il sistema nervoso centrale<sup>(10,11)</sup>.

L’efedrina può essere assunta per via inalatoria (i sali di efedrina sono usati come decongestionanti nasali) e viene assorbita bene anche attraverso la cute sotto forma di unguento. Gocce di efedrina allo 0.1 % applicate agli occhi sono efficaci per il trattamento della congiuntivite allergica. Quando l’efedrina viene somministrata per via orale per i suoi effetti broncodilatatori e decongestionanti, la dose media è di 25-50 mg/kg/die da ripetere se necessario ogni 3-4 ore. La dose totale giornaliera non dovrebbe comunque superare i 150 mg. La dose pediatrica è di 2-3 mg/kg/die di peso corporeo o 100 mg/m<sup>2</sup>/die di superficie corporea, suddivise in 4-6 dosi<sup>(9)</sup>. In caso di somministrazione parenterale, deve essere iniettata la minima dose efficace (12,5-25 mg).

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

Solo una piccola parte di efedrina viene metabolizzata ad opera del fegato; le principali reazioni che la sostanza subisce sono N-demetilazione (8-20%) e deaminazione (4-13%). La maggior quota di efedrina (circa il 53-74%) viene invece escreta in forma immodificata con le urine. L’escrezione urinaria, per la presenza di un amino gruppo ionizzabile, viene favorita dal pH acido delle urine<sup>(4-5,12)</sup>.

A livello centrale l’efedrina esercita un potente effetto stimolante; ha trovato impiego come anoressizzante centrale contenuto in prodotti dimagranti e per il trattamento della narcolessia e degli stati depressivi<sup>(4)</sup>.

A livello cardiovascolare determina incremento della forza di contrazione del cuore, aumento dell’output cardiaco e vasocostrizione periferica. Ciò si traduce in un aumento sia della pressione sistolica che della diastolica<sup>(13)</sup>.

L’alcaloide, stimolando i recettori adrenergici, induce rilassamento della muscolatura liscia bronchiale, riduzione del tono e della motilità intestinale, rilassamento delle pareti vescicale e riduzione dell’attività uterina.

Nel topo l'efedrina e la pseudoefedrina esercitano un effetto anti-infiammatorio nei confronti dell'edema indotto da carragenina<sup>(14)</sup>. Inoltre, l'estratto crudo di *Ephedra sinica* ha mostrato in vitro la capacità di inibire la via classica di attivazione del complemento<sup>(15)</sup>.

Sempre in vitro, sono stati osservati un effetto antibatterico nei confronti dello *Staphylococcus aureus*<sup>(16)</sup>, un effetto citotossico nei confronti dell'epatoblastoma HepG2 e del neuroblastoma Neuro-2a<sup>(17)</sup>, un blando effetto epatoprotettivo nei confronti della citotossicità indotta dal tetracloruro di carbonio<sup>(18)</sup>.

## Tossicità

L'estratto di efedra sembra essere meno sicuro rispetto alla sola efedrina (le DL50 dell'efedra e dell'efedrina sono rispettivamente, 5,4 g/kg e 64,9 mg/kg). Presumibilmente ciò è dovuto al fatto che l'efedrina rappresenta circa il 60-90% della frazione alcaloidea totale presente nell'efedra. Inoltre, l'assorbimento dell'efedrina presente negli estratti di efedra è minore rispetto a quello della sostanza pura. Ciò si può attribuire al fatto che nella pianta l'efedrina si trova all'interno della matrice vegetale<sup>(19-20)</sup>.

Alcuni autori sostengono che il potenziale neurotossico degli estratti di efedra sia maggiore rispetto a quello dell'efedrina sintetica, probabilmente a causa dell'effetto sinergico esercitato dalla frazione alcaloidea dell'estratto o per la presenza nella pianta di altri principi attivi non ancora identificati<sup>(17,19-20)</sup>. Uno studio condotto da Haller e coll. ha dimostrato che l'assunzione di integratori alimentari a base di efedra e caffeina incrementa la pressione arteriosa. In particolare è stato osservato che l'assunzione di una singola dose orale di un'associazione contenente efedrina e caffeina (rispettivamente 20 mg e 200 mg) ha causato un incremento della pressione sistolica pari a 14 mm di Hg e della pressione diastolica pari a 6 mm di Hg<sup>(2)</sup>.

In un altro studio condotto contro placebo su soggetti sani, sono state studiate le variazioni pressorie in seguito alla somministrazione orale di efedrina (0,1 mg/kg), caffeina (4 mg/kg) e delle due sostanze associate. Per la caffeina è stato osservato, rispetto al placebo, un incremento della pressione arteriosa compreso tra 3 e 6 mm di Hg, per l'efedrina l'incremento pressorio è risultato pari a 12 mm di Hg, infine l'associazione delle due sostanze ha determinato un aumento della pressione, rispetto al placebo, pari a 15 mm di Hg<sup>(21-22)</sup>.

### Dati relativi alla tossicità acuta dell'efedrina

Nell'uomo: LDLo: 9 mg/kg<sup>(23)</sup>.

Nell'uomo: DL50 64,9mg/kg

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

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

### Dati relativi alla tossicità acuta della pseudoefedrina

Nell'uomo LDLo: 9 mg/kg, TDL 64 mg/kg (24).

### Dati relativi alla tossicità acuta della norefedrina

Nel bambino: TDLo 0,938 mg/kg

Nel neonato: TDLo 1,25 mg/kg

Nell'uomo: TDLo 9 mg/kg

## Effetti avversi

I più comuni effetti avversi centrali associati all'uso di efedrina sono: tremori, stati di ansia e di confusione, irrequietezza, insonnia e stati psicotici; in seguito ad overdose possono invece manifestarsi psicosi paranoiche e allucinazioni<sup>(10)</sup>.

A livello cardiovascolare l'efedrina può indurre ipertensione arteriosa, vasocostrizione, tachicardia, palpitazioni, ischemia del miocardio e arresto cardiaco<sup>(25)</sup>. Inoltre l'alcaloide può predisporre all'insorgenza di ictus ischemico o emorragico<sup>(26)</sup>. In letteratura viene riportato il caso di una donna di 35 anni affetta da broncospasma che ha manifestato una cardiomiopatia in seguito all'uso cronico di dosi elevate di efedrina<sup>(27)</sup>.

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

L'efedrina è controindicata nei casi di ipertensione, ipertiroidismo, feocromocitoma e glaucoma acuto ad angolo chiuso. La sua assunzione dovrebbe essere effettuata con cautela dai pazienti affetti da ipertrofia prostatica o da insufficienza renale<sup>(2, 4, 28-29)</sup>.

Di recente è stata pubblicata sulla rivista scientifica "the Journal of the American Medical Association (JAMA)" una meta-analisi di studi clinici sugli effetti di preparati a base di efedra o di efedrina, utilizzati a scopo dimagrante o per migliorare le prestazioni atletiche. Nello studio sono stati utilizzati dati provenienti da studi clinici e dal sistema di segnalazione delle reazioni avverse della FDA. Lo studio ha dimostrato che l'uso di efedra o di efedrina in associazione a caffeina aumenta il rischio di aritmie cardiache e di disturbi gastrointestinali, psichiatrici e del sistema nervoso autonomo<sup>(30)</sup>.

Per quanto riguarda le manifestazioni di eventi avversi occorsi a seguito dell'assunzione di integratori alimentari a base di efedra, ricordiamo che nel 1998, sono stati segnalati alla FDA americana più di 800 casi di effetti collaterali, rappresentati da psicosi, attacchi cardiaci e ictus<sup>(19)</sup>. Sempre nel 1998 sono giunte alla FDA circa 16.000 segnalazioni di reazioni avverse da farmaci provenienti dal database della Metabolife International, uno tra i maggiori distributori di integratori dietetici a base di efedra presente negli Stati Uniti. Il "Congressional Subcommittee Minority Report" americano ha stabilito che il database della Metabolife conteneva circa 2000 segnalazioni interessanti per quel che riguarda gli eventi avversi manifestatisi dopo assunzione di integratori a base di efedra. Tra le segnalazioni riportate vi erano tra l'altro: 3 casi di decesso, 20 casi di attacco cardiaco, 24 casi di ictus, 465 episodi di dolore toracico e 966 casi di disturbi del ritmo cardiaco. Sono stati riportati anche 46 casi di sindromi psichiatriche che hanno richiesto ospedalizzazione e 82 casi in cui è risultato necessario l'intervento delle unità di pronto soccorso. Il report della Metabolife ha inoltre evidenziato che il 96 % delle reazioni avverse da farmaci gravi (ictus, attacco cardiaco ecc.) si era manifestato alle dosi terapeutiche. Nei casi in cui è stato possibile risalire all'età delle persone che avevano manifestato reazioni avverse è emerso che il 50% dei consumatori non aveva più di 35 anni e che la maggior parte di essi aveva goduto sino a quel momento di buona salute<sup>(31)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

L'efedrina può interagire con gli inibitori delle monoamminoossidasi (MAO) causando un incremento dei livelli di noradrenalina con conseguente aumento del tono simpatico. In seguito a questa interazione si possono manifestare: cefalea, febbre, aritmie e crisi ipertensive. Pertanto l'efedrina non dovrebbe essere assunta da pazienti in trattamento con inibitori delle MAO o da pazienti che hanno sospeso il trattamento con tali farmaci da meno di 14 giorni<sup>(32)</sup>.

L'efedrina può ridurre l'efficacia farmacologica dei farmaci antipertensivi<sup>(33)</sup>; associata alla clonidina può causare incremento dei livelli di noradrenalina ed innalzamento della pressione arteriosa<sup>(34)</sup>.

L'efedrina se associata ai farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) può favorire l'insorgenza di lesioni a carico della mucosa gastrica<sup>(35)</sup>. Inoltre la sostanza può incrementare il metabolismo dei corticosteroidi riducendone i livelli plasmatici.

I pazienti asmatici in trattamento con tali farmaci dovrebbero quindi evitare l'assunzione di prodotti a base di efedra<sup>(36)</sup>.

L'escrezione urinaria dell'efedrina è pH-dipendente. I farmaci di seguito elencati sono in grado di alcalinizzare le urine e di conseguenza rallentare l'eliminazione dell'efedrina<sup>(37)</sup>:

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

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

- Digossina<sup>(32)</sup>
- Fenilpropanolamina<sup>(39)</sup>
- Ciclopropano<sup>(38)</sup>
- Pseudoefedrina

La reserpina causando deplezione di noradrenalina, può ridurre l'efficacia dell'efedrina<sup>(40)</sup>. La teofillina può causare una maggiore incidenza degli effetti avversi centrali e gastrointestinali (irrequietezza, insonnia e nausea) che si manifestano in seguito alla somministrazione di efedrina<sup>(41)</sup>.

Infine va presa in considerazione l'associazione tra efedrina e caffeina. Quest'ultima infatti può potenziare gli effetti simpaticomimetici dell'efedrina e causare tachicardia, ipertensione, ictus e aritmie cardiache. L'uso concomitante di queste due sostanze dovrebbe essere pertanto evitato<sup>(26)</sup>.

## Effetti in gravidanza

L'efedrina è in grado di passare nel latte materno e di attraversare la placenta. L'ingestione della sostanza durante la gravidanza può causare nel feto iperattività, irritabilità e tachicardia. Per tali ragioni la FDA ha assegnato i prodotti a base di efedra alla categoria 2c: da non usare in gravidanza e/o durante l'allattamento<sup>(42)</sup>.

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DEGLI ALCALOIDI DELL'EFEDRA (EFEDRINA, PSEUDOEFEDRINA, NOREFEDRINA, NORPSEUDOEFEDRINA, METILPSEUDOEFEDRINA) IN POLVERE DI *Ephedra sinica*.** (metodologia messa a punto nei Laboratori dell'Unità "Farmacodipendenze, tossicodipendenze e doping del Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità).

Le analisi vengono eseguite su capsule contenenti la pianta di *Ephedra sinica* polverizzata mediante un gas-cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa.

### Estrazione del campione

Al contenuto delle capsule (100 mg) si aggiungono 100 µl di Standard interno (3,4 metilendiossipropilamfetamina, MDPA). Successivamente si aggiungono 2 ml di tampone diidrogeno fosfato di potassio 0,1M (pH 10). Dopo aver centrifugato il campione a 3500 rpm per 10 minuti si preleva il surnnatante e si estrae, per due volte, con 1,5 ml di una soluzione di cloroformio:isopropanolo (90:10, v/v). La fase organica si evapora sotto flusso d'azoto e si derivatizza in bagno secco a 80°C per 20 minuti con 50 µl di anidride pentafluoropropionica. La soluzione viene successivamente evaporata sotto flusso di azoto e l'essiccato viene ripreso con 50 µl di acetato di etile. Si raffredda a temperatura ambiente ed il campione è iniettato in un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa.

### Condizioni strumentali

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

Temperatura Iniettore: 260°C

Gas: Elio Alla pressione di 11,6 psi

Modalità d'iniezione: Split: 15:1

Programmata di temperatura: 120°C per due minuti, 120°C-290°C a 10 C°/minuto

### Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

*Norpseudoefedrina*: 7,4 minuti

*Norefedrina*: 7,4 minuti

*Metilpseudoefedrina*: 7,5 minuti

*Efedrina*: 7,9 minuti

*Pseudoefedrina*: 8,2 minuti

*MDPA* (standard interno): 9,9 minuti

### Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

*Norpseudoefedrina* m/z: 190, 119, 280

*Norefedrina* m/z: 190,119, 280

*Metilpseudoefedrina* m/z: 72,134, 162,

*Efedrina* m/z: 204, 160,119

*Pseudoefedrina* m/z: 294, 204,160

*MDPA* (standard interno) m/z: 86, 105, 135

## Standard

Gli standard di: norpseudoefedrina, norefedrina, metilpseudoefedrina, efedrina, pseudoefedrina, MDPA utilizzati nelle analisi dei campioni sono stati acquistati presso la ditta Alltech (Milano, Italia). Per quanto riguarda la Norpseudoefedrina denominata anche Catina, poiché è inclusa nella Tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art. 14 della legge n.309/90, il suo acquisto richiede autorizzazione ministeriale.

## CURVA DI CALIBRAZIONE

Le soluzioni standard degli analiti (1 mg/ml) vengono preparate in alcol metilico. Le soluzioni standard di lavoro alle concentrazioni di 100, 10 e 1 µg/100 mg polvere sono preparate diluendo le soluzioni madri e conservandole a -20°C fino al momento dell'analisi. Lo standard interno viene usato ad una concentrazione di 100 µg/100 mg. Gli standard di calibrazione con concentrazioni di 50-1000 µg/100 mg per l'efedrina, di 10-250 µg/100 mg per pseudoefedrina e norpseudoefedrina, di 5-100 µg/100 mg per norefedrina e metilefedrina, vengono preparati quotidianamente aggiungendo le soluzioni metanoliche a concentrazione nota a campioni di polvere precedentemente testati come drug-free. I campioni utilizzati per il controllo di qualità vengono preparati aggiungendo le soluzioni metanoliche a campioni di polvere precedentemente testati come drug-free. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

L'analisi quantitativa è stata effettuata comparando i picchi identificati dagli ioni m/z 280 per la norpseudoefedrina, m/z 190 per la norefedrina, m/z 134 per la metilpseudoefedrina, m/z 204 per l'efedrina e m/z 294 per la pseudoefedrina con lo ione m/z 135 dello Standard Interno.

## RISULTATI

Nella Tabella 1 sono elencati alcuni prodotti presenti in commercio analizzati nei nostri laboratori. In essi sono stati trovati quantità variabili di efedrina (da 7 a 74 mg/capsula), con un contenuto in metilxantine (caffeina, teofillina e teobromina) aggiunte estremamente eterogeneo (tra queste la caffeina la cui concentrazione variava da 935 µg/capsula a 2,6 mg/capsula). Da notare che il prodotto che ha registrato il livello più elevato di efedrina è stato anche quello che ha fatto registrare anche il massimo quantitativo di caffeina.

Per quanto riguarda gli altri alcaloidi dell'efedrina (norpseudoefedrina, norefedrina, metilpseudoefedrina) essi non sono stati riscontrati nei campioni in esame.

**Tabella 1.**

Denominazione commerciale	Principi attivi								
	EFEDRINA (mg/capsula)	PSEUDOEFEDRINA (mg/capsula)	NOREFEDRINA (mg/capsula)	NORPSEUDOEFEDRINA (mg/capsula)	METILPSEUDOEFEDRINA (mg/capsula)	CAFFEINA (µg/capsula)	TEOBROMINA (µg/capsula)	TEOFILLINA (µg/capsula)	TAURINA (µg/capsula)
ARIBAS	14.7	0.63	assente	assente	assente	2287.6	61.6	40.2	418.9
ESTRELLAS	38.4	0.76	assente	assente	assente	1372.0	121.5	40.5	n.d.
DREAMERZ	74.6	1.17	assente	assente	assente	2624.8	68.0	12.0	n.d.
RAPTORS	7.2	0.57	assente	assente	assente	1775.2	51.6	31.0	123.0
TORRO	9.1	0.42	assente	assente	assente	1351.8	135.5	18.1	n.d.
UFOOS	11.8	1.26	assente	assente	0.12	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
STACKER2	7.0	0.66	assente	assente	assente	2287.6	61.6	40.2	n.d.
STACKER3	9.1	0.44	assente	assente	assente	1434.5	31.6	21.3	n.d.
PURPLE PASISON	9.0	0.11	assente	assente	assente	2130.5	104.6	44.7	n.d.
BLACK BEAUTY	13.4	0.08	assente	assente	assente	2204.2	61.2	37.8	n.d.
CYBER HYPER	9.6	0.52	assente	assente	0.48	935.4	105.7	13.9	
MAN POWER	8.7	0.11	assente	assente	assente	1419.0	102.6	23.6	n.d.
YELLOW JACKET	12.6	1.34	assente	assente	assente	2204.2	61.2	37.8	n.d.
MEDIA	17.3	0.62				1835.5	80.5	30	

## Bibliografia generale

1. ABOURASHED EA, EL-ALFY A, KHAN IA, WALKER L. Ephedra in perspective - a current review. *Phytother Res.* 2003; 17: 703-712.
2. HALLER CA, JACOB P 3rd, BENEWITZ NL. Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71: 421-432.
3. GIOFIL – Banca Dati Sanitaria Farmaceutica. <http://ssn.giofil.it/protected/ite/LTUPHTHG.htm>
4. GOODMAN AND GILMAN'S - The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Medical Publishing Division. Tenth Edition 2001: pg. 237-238.
5. ANDRAWS R, CHAWLA P, BROWN D. Cardiovascular effects of Ephedra alkaloids: a comprehensive review. *Progress Car Dis.* 2005; 47: 217-225.
6. <http://www.wada-ama.org/>.
7. DI CANDIA D, TIRELLI P. Valutazioni di carattere tossicologico sull'utilizzo di efedrina negli integratori alimentari. *Boll Farmacodip Alcolismo.* 2003; 26: 13-15.
8. LEFEBVRE RA, SURMONT F, BOUCKAERT J, MOERMAN E. Urinary excretion of ephedrine after nasal application in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol.* 1992; 44: 672-675.
9. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Final rule declaring dietary supplements containing ephedrine alkaloids adulterated because they present an unreasonable risk. *Federal Register - February 11 - 2004*; 69.
10. MARTINDALE. *The Complete Drug Reference*, 32nd edn. (Parfitt K, ed.). London: The Pharmaceutical Press, 1999.
11. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*, vol 1. Geneva: World Health Organization, 1999.
12. SEVER PS, DRING LG, WILLIAMS RT. The metabolism of (-)-ephedrine in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975; 9: 193-198.
13. MCEVOY GK (ed): *AHFS Drug Information 1999*. American Society of Health System Pharmacists, Bethesda, MD; 1999.
14. KASAHARA Y, HIKINO H, TSURUFUJI S, WATANABE M, OHUCHI K. Antiinflammatory actions of ephedrines in acute inflammations. *Planta Med.* 1985; 51: 325-331.
15. LING M, PIDDLEDSEN SJ, MORGAN PB. A component of the medicinal herb ephedra blocks activation in the classical and alternative pathways of complement. *Clin Exp Immunol.* 1995; 102: 582-588.
16. CHANG HM, BUT PP-H, eds. *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*, vol 2. Singapore: World Scientific Publishing, 1987: 1119-1124.
17. LEE MK, CHENG BW, CHE CT, HSIEH DP. Cytotoxicity assessment of Ma-huang (Ephedra) under different conditions of preparation. *Toxicol Sci.* 2000; 56: 424-430.
18. LEE JW, CHOI JH, KANG SM. Screening of medicinal plants having hepatoprotective activity effect with primary cultured hepatocytes intoxicated using carbon tetrachloride cytotoxicity. *Kor J Pharmacogn.* 1992; 23: 268-275.
19. GURLEY BJ, GARDNER SF, WHITE LM, WANG PL. Ephedrine pharmacokinetics after the ingestion of nutritional supplements containing *Ephedra sinica* (ma huang). *Ther Drug Monit.* 1998; 20: 439-445.
20. WHITE LM, GARDNER SF, GURLEY BJ, MARX MA, WANG PL, ESTES M. Pharmacokinetics and cardiovascular effects of ma-huang (*Ephedra sinica*) in normotensive adults. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37: 116-122.
21. JACOBS I, PASTERNAK H, BELL DG. Effects of ephedrine, caffeine, and their combination on muscular endurance. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35: 987-994.
22. BERLIN I, WAROT D, AYMARD G, ACQUAVIVA E, LEGRAND M, LABARTHE B, PEYRON I, DIQUET B, LECHAT P. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single nasal (5 mg and 10 mg) and oral (50 mg) doses of ephedrine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 57: 447-455.
23. ARENA JM, SPRIGFIELD IL, THOMAS CC. *Poisoning: toxicology, symptoms, treatments*. 2nd ed. 1970; 2: pg. 73.
24. BURKHART KK. Intravenous propranolol reverses hypertension after sympathomimetic overdose: two case reports. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992; 30: 109-114.
25. PENTEL P. Toxicity of over-the-counter stimulants. *JAMA.* 1984; 252: 1898-1903.
26. HALLER CA, BENEWITZ NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1833-1838.
27. VAN MIEGHEM W, STEVENS E, COSEMANS J. Ephedrine-induced cardiopathy. *Br Med J.* 1978; 1: 816.
28. HALLER CA, JACOB P, BENEWITZ NL. Short-term metabolic and hemodynamic effects of ephedra and guarana combinations. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77: 560-571.
29. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?/temp/~mYqZaZ:1>
30. SHEKELLE PG, HARDY ML, MORTON SC, MAGLIONE M, MOJICA WA, SUTTORP MJ, RHODES SL, JUNGVIK L, GAGNE J. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *JAMA.* 2003; 289: 1537-1545.
31. U.S. House of Representatives, Committee on Government Reform, Minority Staff Report, "Adverse Event Reports from Metabolife", 2002.
32. BLUMENTHAL M, BUSSE WR, GOLDBERG A, HALL T, RIGGINS CW, RISTER RS, EDS. KLEIN S, RISTER RS. *The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Boston: Integrative Medicine Communications; Austin, TX: American Botanical Council, 1998.
33. ZAHN KA, LI RL, PURSSELL RA. Cardiovascular toxicity after ingestion of "herbal ecstasy." *J Emerg Med.* 1999; 17: 289-291.
34. NISHIKAWA T, KIMURA T, TAGUCHI N, DOHI S. Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous ephedrine in awake or anesthetized patients. *Anesthesiology.* 1991; 74: 705-710.
35. CHO S, HONG T, JIN GB, YOSHINO G, MIURA M, AIKAWA Y, YASUNO F, CYONG JC. The combination therapy of ephedra herb and loxoprofen caused gastric lesions in mice. *Am J Chin Med.* 2002; 30: 571-577.
36. BROOKS SM, SHOLITON LJ, WERK EE, ALTENAU P. The effects of ephedrine and theophylline on dexamethasone metabolism in bronchial asthma. *J Clin Pharmacol.* 1977; 17: 308-318.

37. BRATER DC, KAOJARERN S, BENET LZ, LIN ET, LOCKWOOD T, MORRIS RC, MCSHERRY EJ, MELMON KL. Renal excretion of pseudoephedrine. *Clin Pharmacol Ther.* 1980; 28: 690-694.
38. Product Information: Ephedrine sulfate injection USP. Abbott Hospital Products, North Chicago, IL; 1997.
39. ONUIGBO M, ALIKHAN M: Over-the-counter sympathomimetics: a risk factor for cardiac arrhythmias in pregnancy. *South Med J.* 1998; 91: 1153-1155.
40. HANSTEN PD, HORN JR. *Drug Interaction and Updates.* Malvern, Pa: Lea & Febiger; 1990.
41. BIERMAN CW, PIERSON WE, SHAPIRO GG. Exercise-induced asthma: pharmacological assessment of single drugs and drug combinations. *JAMA* 1975; 234: 295-298.
42. BERKOWITZ RL, COUSTAN DR, NOCHIZUKI TK. *Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy.* Little, Brown and Co, Boston, MA; 1981.

# Ipomoea violacea

(Morning glory)



**Nome:** *Ipomoea violacea*

**Famiglia:** *Convolvulaceae*

**Genere:** *Ipomoea* L

**Specie:** *Ipomoea violacea* L

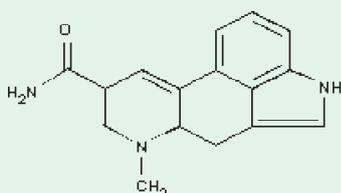
**Sinonimi:** Morning glory, Heavenly blue, Pearly Gates, Flying Saucers, Blue Star, Wedding Bells, Summer Skies, Badoh negro. I semi vengono chiamati Tlilitzin o ololiuhqui.

**Provenienza:** Messico.

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

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



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

**Formula Molecolare:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (peso molecolare=267,3).

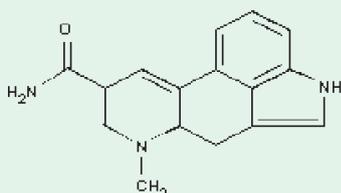
**Nome sistematico:** 9,10-dideidro-6-metilergolina-8-β-carbossiamide.

**Numero di registro CAS:** 478-94-4.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Isoergina.

**Formula Molecolare:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (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.

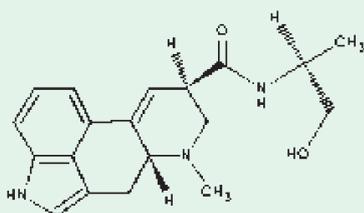
**Nome sistematico:** 9,10-dideidro-6-metil-ergolina-8-α-carbossiamide.

**Numero di registro CAS:** 2889-26-1.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Ergometrina.

**Formula Molecolare:** C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (peso molecolare=425,5).

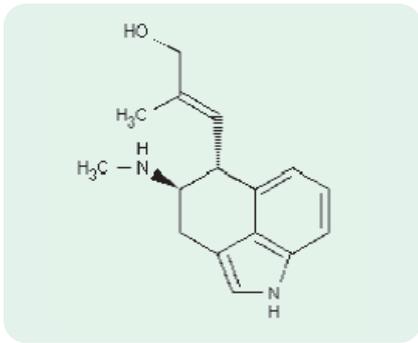
**Nome sistematico:** 9,10-dideidro-N-(2-idrossi-1-metiletil)-6-metil-8β-(S)-9-ergolina-8-carbossiamide.

**Numero di registro CAS:** 60-79-7.

**Punto di fusione:** 162°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** solubile in acqua.



**Nome:** Cianoclavina.

**Formula Molecolare:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (peso molecolare=256,3).

**Nome sistematico:** Propen-1-olo,2-metil-3-(1,3,4,5tetraidro-4(metilamino)benz(cd)indolo5-il-(4R-(4- $\alpha$ -5- $\beta$ (E)

**Numero di registro CAS:** 2390-99-0.

**Punto di fusione:** 221°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.

## Uso storico

Assieme alla *Rivea Corymbosa* e all'*Argyreia nervosa*, l'*Ipomoea Violacea* condivide il fatto di essere stata tradizionalmente utilizzata dai nativi americani per le cerimonie religiose. Poco dopo la conquista del Messico, i cronisti spagnoli riportarono che l'ololiuqui e tlitiltzin (così venivano chiamati i semi delle piante) erano importanti allucinogeni divinatori della religione Azteca, magici, e medicamentosi. Ololiuqui è un piccolo seme, tondo e brunastro di un rampicante, coatl-xoxouhqui ("pianta del serpente"), con le foglie a forma di cuore e fiori bianchi; tlitiltzin è un seme nero spigoloso. Furono recentemente identificati rispettivamente come semi di *Rivea corymbosa* ed *Ipomoea violacea*. Finché non fu chiara la nomenclatura di questa famiglia, queste due specie furono chiamate a volte *Turbina corymbosa* ed *Ipomoea tricolor*, rispettivamente. Mentre fu scritto molto sull'ololiuqui, il tlitiltzin fu soltanto menzionato nelle antiche scritture. L'ololiuqui è tuttora usato dalle tribù indios degli zapoteci, dei chinantechi, dei mazatechi e dei mixtechi, che fino a poco tempo fa vivevano ancora un'esistenza isolata nelle remote montagne del Messico meridionale. I primi resoconti su questa droga furono scritti dagli spagnoli nel sedicesimo secolo, i quali facevano menzione anche del peyotl e del teonanacatl.

## Uso attuale

I semi di *Ipomoea violacea*, così come di *Argyreia nervosa* e *Rivea corymbosa*, vengono oggi ricercati per la loro capacità di indurre effetti psicoattivi del tutto sovrapponibili a quelli dell'LSD (dietilammide dell'acido lisergico sebbene di minore intensità. Infatti proprio i semi (tlitiltzin) e, in misura minore, le altre parti della pianta (con l'eccezione delle radici) contengono LSA ed ergometrina. Esistono numerose varietà di *Ipomoea violacea*, tutte coltivate a scopo ornamentale a causa della bellezza dei fiori. Le varietà in cui sono stati rinvenuti alcaloidi ergolinici sono: Heavenly Blue, Pearly Gates, Flying Saucers, Blue Star, e in misura minore, Wedding Bells e Summer Skies.

## Legislazione

In Italia, l'amide dell'acido lisergico (ergina) è inserita in tabella I 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)<sup>(2)</sup>. La scoperta degli alcaloidi dell'ergot nei semi di *Rivea corimbosa*, *Ipomoea violacea* e *Argyreia nervosa* nei primi anni '60 è stata piuttosto inaspettata e di particolare interesse da un punto di vista fitochimico, giacché gli alcaloidi dell'acido lisergico, che sino ad allora erano stati isolati solo nei funghi del genere *Claviceps*, *Penicillium* o *Rhizopus*, per la prima volta venivano isolati nelle piante superiori (Fanerogame), nella famiglia delle Convolvulaceae<sup>(3-5)</sup>. 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. L'ingestione

di semi di *Ipomoea violacea* (Tliltlitzin) produce effetti paragonabili a quelli prodotti dai semi dell'*Argyreia nervosa*. Tali effetti, sebbene di minore entità, 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 µg/Kg presenta tre fasi distinte. La prima fase (0-10 minuti), 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 ad opera del fegato<sup>(6)</sup>. L'elimoclavina e la cianoclavina, seppur presenti in minima percentuale nei semi della pianta, sembrano contribuire all'attività allucinogena. Non è stato sufficientemente studiato, invece l'eventuale contributo dell'ergometrina (presente in tracce nei semi della *Ipomoea violacea*) alle proprietà farmacotossicologiche della pianta.

Dati relativi alla tossicità acuta dell'ergina Nell'uomo: TDLo dopo somministrazione orale: 14 µg/Kg<sup>(7)</sup>

Nel ratto e nel coniglio: LDL dopo somministrazione endovenosa: 2500 µg/Kg<sup>(7)</sup>

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<sup>(8)</sup>.

In letteratura viene riportato il caso di una psicosi tossica indotta dall'assunzione di semi di *Argyreia nervosa* (pianta i cui semi contengono LSA, come *Ipomoea violacea*) caratterizzata da allucinazioni, disturbi dell'orientamento, ansia ed agitazione psicomotoria<sup>(9)</sup>. 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<sup>(10)</sup>.

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*, *Ipomoea violacea* o *Rivea corymbosa* da parte di donne durante la gravidanza è rischioso. L'ergina infatti, è correlata dal punto di vista strutturale all'LSD, potente induttore delle contrazioni uterine<sup>(11-12)</sup>. La droga può pertanto aumentare il rischio di aborti spontanei.

## Interazioni farmacologiche

Non sono note interazioni dovute ad ingestione di *Argyreia nervosa*, *Ipomoea violacea* o *Rivea corymbosa* e farmaci. Tuttavia è stato dimostrato che il metabolismo dell'LSD, analogo dell'LSA presente nella pianta, è inibito da farmaci utilizzati per combattere l'HIV<sup>(13)</sup>. Ciò suggerisce la possibilità che in pazienti in terapia con farmaci antiretrovirali che assumono LSD o *Argyreia nervosa*, *Ipomoea violacea* o *Rivea corymbosa* 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 *Ipomoea violacea*** (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)<sup>(14-16)</sup>.

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

### **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 mm 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/minuto

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 Pharmaceuticals Ltd (Czech Republic). Poiché la LSA è inclusa nella tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art.14 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 *Ipomoea violacea* è pari allo 0,02% (peso secco).

### **Bibliografia generale**

1. DER MARDEROSIAN A., YOUNG HW. The distribution of indole alkaloids among certain species and varieties of *Ipomoea*, *Rivea* and *Convolvulus* (Convolvulaceae). Lladia. 1966; 29: 35-42.
2. LARSON BT, HARMON DL, PIPER EL, GRIFFIS LM, BUSH LP. Alkaloid binding and of D2 dopamine receptors in cell culture. J Anim Sci. 1999; 77: 942-947.
3. HYLIN JW, WATSON DP. Ergoline alkaloids in tropical wood roses. Science. 1965; 148: 499-500.
4. TABER WA, HEACOCK RA, MAHON ME. Ergot-type alkaloids in vegetative tissue of *Rivea corymbosa* (L.) Hall.f. Phytochemistry. 1963; 2: 99-101.
5. TABER WA., HEACOCK RA. Location of ergot alkaloid and fungi in the seed of *Rivea corymbosa* (L.) Hall. f., "ololiuqui". Can J Microbiol. 1962; 8:137-143.
6. MOUBARAK AS, PIPER EL, JHONSON ZB, FLIEGER M. HPLC method for detection of ergotamine, ergosine, and ergine after intravenous injection of a single dose. J Agric Food Chem. 1996; 44: 146-148.
7. <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp?calledFrom=lite>.
8. USDIN E, EFRON DH. Psychotropic drugs and related compounds. 2nd ed. Washington, DC. 1972: 72.
9. MILLER MD. Isolation and identification of lysergic acid amide and isolysergic acid amide as the principal ergoline alkaloids in *Argyreia nervosa*, a tropical Wood rose. J AOAC. 1970; 53 : 123-127.
10. DER MARDEROSIAN A. Psychotomimetic indoles in the Convolvulaceae. Am J Pharm Sci Support Public Health. 1967; 19-26.
11. ISBELL H, GORODETZKY CW. Effect of alkaloids of Ololiuqui in man. Psychopharmacologia 1966; 8: 331-339.
12. INGRAM AL. Morning glory seed reaction. JAMA. 1964; 190: 107-108.
13. FINK PG, GOLDMAN MJ, LYONS I. Morning glory seeds psychosis. Arch Gen Psychiat. 1966; 15: 209-213.
14. KIM W, CRAWFORD MS. The Identification of Lysergic Acid Amide in Baby Hawaiian Woodrose By Mass Spectrometry. J Forensic Sci. 1970; 15: 588-594.
15. 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.
16. HALPERN JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in United States. Pharmacol Ther. 2004; 102: 131-138.

# Lactuca virosa

(lattuga amara)



**Nome:** *Lactuca virosa*

**Famiglia:** *Compositae*

**Genere:** *Lactuca*

**Specie:** *Lactuca virosa* L.

**Sinonimi:** Lattuga amara, lattuga velenosa, lattuga selvatica.

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

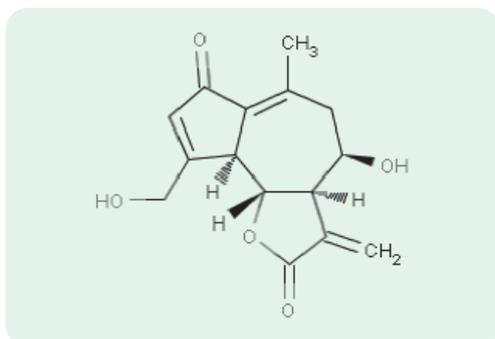
**Principio attivo:** lattucina (un lattone sesquiterpene), lattucopicrina, N-metil-beta-fenetilamina, iosciamina

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

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

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

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Lattucina.

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

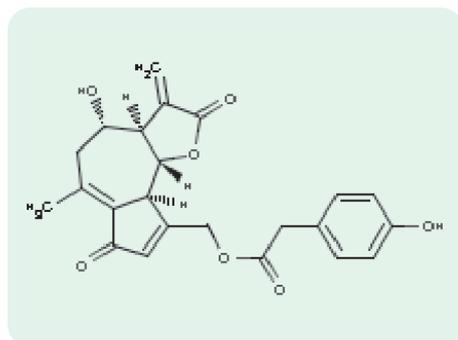
**Nome sistematico:** 3,3a,4,5,9a,9b-esaidro-4-idrossi-9-(idrossimetil)-6-metil-3-metileneazulene-(4,5-b)furan-2,7-dione.

**Numero di registro CAS:** 1891-29-8.

**Punto di fusione:** 228-233°C.

**UVmax:** 257 nm.

**Solubilità:** solubile in acqua, alcol etilico, alcol metilico, acetato di etile, diossano e anisolo.



**Nome:** Lactupicrina.

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

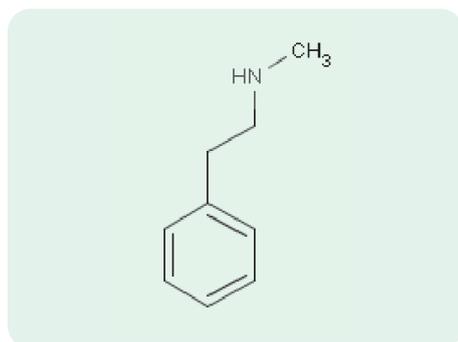
**Nome sistematico:** lattucopicrina.

**Numero di registro CAS:** 6466-74-6.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** N-metil-β-fenetilammina.

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

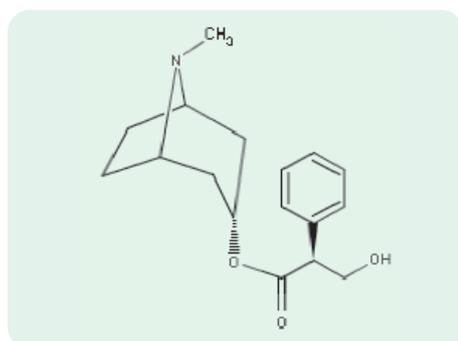
**Nome sistematico:** N-metil-benzeneetammina.

**Numero di registro CAS:** 589-08-2.

**Punto di fusione:** 165-166°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** molto solubile in acqua.



**Nome:** Iosciamina.

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

**Nome sistematico:** α-(idrossimetil)-(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo(3.2.1)oct-3-il-ester-acido benzeneacetico.

**Numero di registro CAS:** 101-31-5.

**Punto di fusione:** 108,5°C.

**UVmax:** 252, 258, 264 nm.

**Solubilità:** solubile in alcol e acidi diluiti.

## Uso storico

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

## Uso attuale

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

## Legislazione

In Italia né la lattucina, né la lactupicrina, né la N-metil-beta-fenetilammina e la iosciamina, così come né l'intera pianta o parti di essa sono incluse nella tabella 1 di cui all'articolo 14 della legge 309/90. In Italia tuttavia, la *Lactuca virosa* è inseri-

ta nell'elenco delle piante (quasi 400) delle quali il Ministero della Salute ha recentemente proibito l'impiego negli integratori alimentari<sup>(6)</sup>. Non si hanno notizie di particolari provvedimenti restrittivi in Europa a carico della pianta o dei suoi principi attivi. La *Lactuca virosa* non è sottoposta a controllo negli Stati Uniti. Ciò significa che è legale coltivare, comprare, possedere e distribuire tutte le parti della pianta ed i relativi estratti, senza alcuna autorizzazione o prescrizione. Se venduta come integratore, la sua commercializzazione deve essere conforme alle leggi relative agli integratori degli Stati Uniti. Se venduta come alimento o farmaco, la sua commercializzazione è regolata dalla Food and Drug Administration (FDA).

## Proprietà farmaco-tossicologiche

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

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

Non sono stati pubblicati dati relativi alla farmacocinetica o farmacodinamica della lattucina e della lattucopicrina.

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

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

La beta-feniletilamina è un alcaloide monoaminergico. Nel cervello si pensa abbia la funzione di neuromodulatore o neurotrasmettitore. È stata trovata in diversi cibi (ad esempio, nel cioccolato). Essa viene rapidamente inattivata dalle monoaminoossidasi, evitando dunque che quantità eccessive della molecola raggiungano il cervello.

La iosciamina è un potente depressore del sistema nervoso parasimpatico<sup>(3,4)</sup>. L'atropina utilizzata in ambito medico è la miscela racemica della medesima molecola. I dati di tossicità dell'atropina, tuttavia, mostrano come essa sia più tossica della iosciamina (DL50 nel topo dopo somministrazione endovenosa: 30 mg/Kg vs 95 mg/Kg della iosciamina). In ogni caso, la iosciamina può definirsi un antagonista dei recettori muscarinici colinergici: dati relativi all'atropina ed a composti ad essa correlati, mostrano come queste molecole competono con l'acetilcolina e con gli altri agonisti muscarinici per il comune sito di legame sui recettori muscarinici. Non si hanno dati farmacocinetici relativi alla iosciamina, ma quelli relativi alla atropina dimostrano che la molecola viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale. Gli effetti sul sistema nervoso centrale sono scarsi in quanto essa non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. L'atropina ha una emivita di circa 4 ore; il 50% della dose somministrata viene eliminata attraverso il metabolismo epatico mentre la parte rimanente viene escreta immodificata nelle urine<sup>(10)</sup>.

## Tossicità

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

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

Nel topo: DL50 dopo somministrazione parenterale: 180 mg/kg.

Nel topo: LDLo dopo somministrazione intraperitoneale: 190 mg/kg.

Nel ratto: LDLo dopo somministrazione orale: 1400 mg/kg.

### Dati relativi alla tossicità acuta dell'*iosciamina*<sup>(11)</sup>

Nell'uomo: LDLo modalità di somministrazione non riportata: 1,471 mg/kg.

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

## Effetti avversi

In dosi eccessive il lattucario può dare luogo a cefalea, vertigini, nausea, vomito, diarrea, aumento della salivazione, della frequenza cardiaca e del respiro, midriasi, stato di eccitazione generale, abbassamento della pressione sanguigna ed infine morte per paralisi cardiaca<sup>(12)</sup>. Anche a dosaggi normali può causare sonnolenza, mentre a dosaggi elevati può causare irritazione<sup>(13)</sup>. Si conosce un caso molto antico, pubblicato nel 1876, in cui una famiglia che aveva consumato un'insalata mista contenente *Lactuca virosa* si era avvelenata con quest'ultima, manifestando allucinazioni visive associate a delirio<sup>(14)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

Non sono state riportate possibili interazioni farmacologiche.

## Effetti in gravidanza

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

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**DETERMINAZIONE DELLA LATTUCINA E DEL LATTUCOPICRINA NELLA *Lactuca virosa*** (tratta da: SESSA RA, BENNETT MH, LEWIS MJ, MANSFIELD JW, BEALE MH, Metabolite profiling of sesquiterpene lactones from lactuca species. Major latex components are novel oxalate and sulfate conjugates of lactucin and its derivatives. J Biol Chem. 2000; 275: 26877-26884)<sup>(2)</sup>.

L'analisi è seguita sul lattice mediante cromatografia liquida associata a rivelatore ad assorbimento di luce ultravioletta.

### Estrazione del campione

Le gocce di lattice che essudano dallo stelo vengono raccolte e 10 µl di campione sono immediatamente miscelate con 1 ml di alcol metilico contenente 1% di acido fosforico. Senza ulteriore estrazione il campione è centrifugato a 16,000 g per 10 minuti e il supernatante filtrato (membrana di 0,45 µm).

### Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: colonna C18 (250 mm x 4.6 mm, 5 µm)

Fase mobile A: Acqua contenente 1% di acido fosforico

Fase mobile B: Acetonitrile-acqua (90:10, v/v)

Modalità di separazione: gradiente (fase mobile A: 99% tempo zero, a 48% in 60 minuti)

Flusso: 1 ml/minuto

Temperatura colonna: 35°C

Volume d'iniezione: 15 µl

Rivelatore: spettrofotometro ad assorbimento di luce ultravioletta (200 nm e/o 264 nm)

### Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Lattucina: 28 minuti

Lattucopicrina: 48 minuti

### Standard

Non viene specificata la provenienza degli standards.

## CURVA DI CALIBRAZIONE

Non viene descritta la creazione della curva di calibrazione.

## RISULTATI

Dalla letteratura non è inoltre possibile risalire alle percentuali di principi attivi contenuti nella pianta in toto, sebbene risulti che il lattucario contenga circa lo 0,2% di lattucina<sup>(3)</sup>.

### Bibliografia generale

1. <http://www.marijuanaalternatives.com/wild-lettuca.htm>
2. SESSA RA, BENNETT MH, LEWIS MJ, MANSFIELD JW, BEALE MH. Metabolite profiling of sesquiterpene lactones from *Lactuca* species. *J Biol Chem.* 2000; 275: 26877-26884.
3. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 11Th Ed. Merck & Co., Inc. 1989: pg. 843.
4. WEINER MA. Earth medicine, earth food. Ballantine books, 1980.
5. [http://www.fungoceva.it/erbe\\_ceb/Lactuca\\_virosa.htm](http://www.fungoceva.it/erbe_ceb/Lactuca_virosa.htm)
6. [http://www.ministerosalute.it/alimenti/resources/documenti/dietetica/elenco\\_di\\_piante\\_e\\_derivati%20.pdf](http://www.ministerosalute.it/alimenti/resources/documenti/dietetica/elenco_di_piante_e_derivati%20.pdf)
7. SIEGEL R. Intoxication: life in pursuit of artificial paradise. E.P. Dutton, New York, 1989.
8. WESOŁOWSKA A, NIKIFORUK A, MICHALSKA K, KISIEL W, CHOJNACKA-WOJCIK E. Analgesic and sedative activities of lactucin and some lactucin-like guaianolides in mice. *J Ethnopharmacol.* 2006; 107: 254-258.
9. BISCHOFF TA, KELLEY CJ, KARCHESY Y, LAURANTOS M, NGUYEN-DINH P, AREFI AG. Antimalarial activity of lactucin and lactucopicrin: sesquiterpene lactones isolated from *Cichorium intybus* L. *J Ethnopharmacol.* 2004; 95: 455-457.
10. GOODMAN AND GILMAN'S. The pharmacological basis of therapeutics. 10th Edition. Hardman JG and Limbird Ed. 2001.
11. <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
12. NEGRI G. Nuovo erbario figurato. Hoepli Ed., Milano, 1979.
13. BROWN D. Encyclopaedia of herbs and their uses. Dorling Kindersley, London. 1995.
14. BOE. Caso d'avvelenamento da *Lactuca virosa*. *Gazzetta medica italiana, Province Venete* 1876; 20: 99-100.
15. <http://www.afisna.com/fitomedicina/plsvetope/lpls.html>

## Mimosa Hostilis (Mart.) Benth.

(jurema)



**Nome:** *Mimosa hostilis*

**Famiglia:** Leguminosae

**Genere:** *Mimosa*

**Specie:** *Mimosa hostilis*

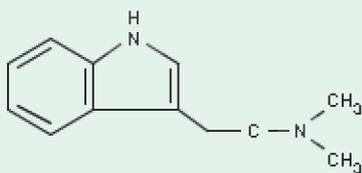
**Sinonimi:** *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir., tepescohuite

**Provenienza:** Messico, centro e sud-America (Honduras, Colombia, Guatemala, Brasile)

**Principio attivo:** N,N-dimetiltriptamina (DMT)

Solitamente viene consumata la corteccia delle radici, essiccata ed utilizzata per la preparazione di infusi. La concentrazione di DMT nelle radici è pari a circa lo 0,57% in peso fresco<sup>(1,2)</sup>. Solitamente i termini *Mimosa hostilis* e *Mimosa tenuiflora* vengono utilizzati in maniera interscambiabile, ad indicare che le due piante appartengono in realtà alla medesima specie<sup>(3)</sup>. In particolare, tuttavia, ci si riferisce al termine *Mimosa hostilis* per quanto concerne il rituale brasiliano del jurema.

### Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** N,N-dimetiltriptamina (DMT).

**Formula Molecolare:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> (peso molecolare = 188,2).

**Nome sistematico:** N-Dimetil-1H-indolo-3-etilamina.

**Numero di registro CAS:** 61-50-7.

**Punto di fusione:** 44,6-46,8°C.

**UVmax:** 279-288 nm.

**Solubilità:** solubile in acido acetico.

### Uso storico

La *Mimosa hostilis* viene utilizzata dalle popolazioni sudamericane (in particolare, brasiliane) all'interno del cosiddetto "culto del Jurema", un insieme di riti religiosi e terapeutici di carattere afro-brasiliano che prevedono l'assunzione di una bevanda inebriante di tipo visionaria-allucinogena, la jurema o vino di jurema, a base di *Mimosa hostilis*, appunto. Il jurema apre ai partecipanti al rituale i canali di accesso al mondo degli antenati e dei protettori divini. Accompagnati da canti e suoni gli antenati richiamati dal jurema si ricongiungono con i partecipanti aiutando e dando loro degli insegnamenti<sup>(4)</sup>. Le popolazioni locali centro americane utilizzano la corteccia della pianta anche per curare le bruciature o le ferite della pelle (corteccia bevuta in infuso come tè, polverizzata o usata in unguenti)<sup>(5)</sup>.

### Uso attuale

Attualmente, nel mercato soprattutto sudamericano, esiste una grande varietà di prodotti medicinali e cosmetici a base di *Mimosa hostilis*, sebbene il suo utilizzo possa essere considerato del tutto empirico e popolare<sup>(5)</sup>. L'uso ricreazionale della pianta avviene soprattutto sfruttando i canali offerti da internet, dove su particolari siti viene spesso proposta in associazione con altre erbe contenenti inibitori delle monoaminoossidasi (MAO-inibitori), cioè degli enzimi presenti nel neurone postsinaptico e nel vallo sinaptico che degradano le ammine biogene (ad esempio, noradrenalina). Mancando la distruzione e il blocco del reuptake delle catecolamine, cioè del riassorbimento da parte del neurone presinaptico si ha un incremento dell'azione nel vallo sinaptico e, quindi, sui recettori post-sinaptici prolungando l'azione. Così la *Mimosa hostilis*, a causa del suo contenuto in DMT,

può entrare a far parte della miscela di erbe che compongono l'ayahuasca (vedi scheda) o può entrare a far parte di miscele alternative a quelle normalmente utilizzate per preparare l'ayahuasca stessa. In particolare, si fa riferimento all'ANAHUASCA (ANALogues of ayaHUASCA), ovverosia a bevande contenenti estratti di semi di *Peganum armala* (la ruta siriana, che contiene beta-carboline, dei potenti MAO inibitori) e corteccia delle radici di *Mimosa hostilis*<sup>(6)</sup>. L'anahuasca è, rispetto all'ayahuasca, altrettanto attiva ed efficace.

## Legislazione

In Italia la DMT è inserita nella tabella I dell'elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'articolo 14 del DPR n. 309/90. Tuttavia né l'intera pianta né parti di essa sono inserite nella suddetta tabella.

La DMT è illegale in Europa.

La DMT è illegale negli Stati Uniti ed è inclusa nella Schedule I drug in the Controlled Substances Act. E' inoltre inserita nell'elenco delle sostanze poste sotto il controllo dell'International Narcotics Control Board attraverso il suo inserimento nella Schedule I della Convenzione delle Sostanze Psicotrope del 1971.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

La DMT è una molecola strettamente correlata alla serotonina, e, così come le altre droghe psichedeliche (LSD e mescalina), si lega ai recettori serotoninergici 5-HT<sub>2A</sub> nel sistema nervoso centrale, dove esplica la sua azione di agonista. Studi effettuati sull'essere umano hanno mostrato che la DMT somministrata a livello parenterale, provoca importanti modificazioni percettive (del senso di se stessi e della realtà), che possono anche essere di notevole intensità, ma di relativamente breve durata. La molecola è inoltre in grado di esercitare importanti effetti sul sistema nervoso autonomo, incrementando la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca e causando midriasi.

A differenza della maggior parte delle droghe psichedeliche, la DMT è inattiva quando somministrata per via orale sino a concentrazioni pari a circa 13 mg/Kg, apparentemente a causa della rapida degradazione cui va incontro per opera delle monoaminoossidasi (MAO) cellulari<sup>(7)</sup>. Le MAO sono enzimi flavinici (appartenenti alla classe delle ossidoreduttasi) che catalizzano l'ossidazione delle amine primarie da parte dell'ossigeno molecolare, con formazione di aldeide e perossido di idrogeno. Molecole che inattivano le monoaminoossidasi permettono alla DMT di esercitare i suoi effetti: questo è il motivo per cui l'ayahuasca (vedi scheda) viene normalmente preparata miscelando piante che contengono DMT con piante che contengono beta-carboline, dei potenti MAO inibitori. Alcuni siti internet riportano tuttavia come la *Mimosa hostilis* sia in grado di esercitare i suoi effetti anche in assenza di MAO inibitori, poiché conterrebbe alcune molecole ("kukulkanine") dall'attività MAO inibitrice<sup>(3)</sup>. Attualmente non è stata dimostrata l'efficacia dell'estratto della pianta in assenza di MAO inibitori.

Per la DMT, la dose-soglia (dopo somministrazione endovenosa) a livello della quale si manifestano effetti clinici (anche allucinogeni) rispetto al placebo, è pari a 0,2 mg/Kg. Tali effetti si manifestano istantaneamente, raggiungono il picco entro 2 minuti e si risolvono entro 20 o 30 minuti. Viene altresì registrato un aumento della concentrazione plasmatica di  $\beta$ -endorfina, corticotropina, cortisolo e prolattina. Anche i livelli plasmatici d'ormone della crescita (GH) aumentano, mentre i livelli di melatonina permangono inalterati<sup>(8)</sup>.

In un lavoro sperimentale condotto sull'uomo è stato stabilito che la dose soglia per il manifestarsi dell'effetto psichedelico deriva dalla contemporanea assunzione per via orale di 120 mg di armina (espresso come base libera; 1,5 mg/Kg) e 30 mg di DMT (concentrazione pari a circa 0,3-0,4 mg/Kg)<sup>(9)</sup>. Nel medesimo lavoro è inoltre riportato come i MAO inibitori rendano la DMT e le altre triptamine attive quando assunte oralmente, ma, al contrario, rendono gli effetti delle medesime sostanze meno potenti quando assunti per altre vie di somministrazione. I MAO inibitori, in buona sostanza, agirebbero come attivatori, ma non come potenziatori degli effetti delle triptamine<sup>(9)</sup>.

## Tossicità

*Dati relativi alla tossicità acuta della dimetiltriptamina*<sup>(10)</sup>

Nell'uomo: TDLo: 1 mg/Kg;

Nel topo: DL50 a seguito di somministrazione intraperitoneale: 47 mg/Kg;

Nel ratto: DL50 a seguito di somministrazione endovenosa: 32 mg/Kg.

## Effetti avversi

Non si è a conoscenza di particolari effetti avversi occorsi a coloro che hanno fatto uso della pianta sottoforma di infuso (ayahuasca). Pur tuttavia è necessario segnalare come in Internet vengono riportate esperienze di persone che hanno miscelato le più svariate sostanze assieme alla *Mimosa hostilis* ed al *Peganum harmala*. In particolare riportiamo casi di miscele potenzialmente pericolose con: cannabis, fenilciclidina (PCP), scopolamina, cocaina<sup>(11)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

Non sono note possibili interazioni farmacologiche che coinvolgono la DMT.

## Effetti in gravidanza

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

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA N,N-DIMETILTRIPTAMINA NELLA *Mimosa hostilis*** (tratto da DEL PILAR NICASIO M, VILLARREAL ML, GILLET F, BENSADDEK L, FLINIAUX MA. Variation in the accumulation levels of n,n-dimethyltryptamine in micro-propagated trees and in in vitro cultures of *Mimosa tenuiflora*, Nat Prod Res. 2005; 19: 61-67)<sup>(12)</sup>.

L'analisi è eseguita su polvere di corteccia, foglie, fiori, pianticelle e calli ossei di *Mimosa tenuiflora* mediante cromatografia liquida associata a rivelatore ad assorbimento di luce ultravioletta.

### Estrazione del campione

Esistono due diverse estrazioni degli alcaloidi dal materiale polverizzato. Nel primo processo, due grammi di prodotto (polvere di corteccia, foglie, fiori) vengono estratti con 50 ml di cloroformio-ammoniaca 27 % (49:10, v/v) a riflusso per un'ora. L'estrazione viene ripetuta per due volte. Dopo filtrazione, ogni estratto viene portato a secco. Il residuo viene risospeso in acqua-acetonitrile (85:15, v/v) a pH 3. Nel secondo processo, usato classicamente per l'analisi degli alcaloidi, varia il pH. Il materiale polverizzato è estratto per macerazione in acido cloridrico diluito (pH 2). Il procedimento è ripetuto due volte. Dopo filtrazione, gli estratti vengono riuniti e il pH aggiustato a 10,5. La frazione contenente gli alcaloidi è ottenuta con un'estrazione liquido/liquido in dietiletere. La fase organica è portata a secco e ripresa in alcol metilico.

### Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Kromasil C18 (250 mm x 4.6 mm, 5 µm)

Fase mobile A: acetonitrile

Fase mobile B: carbonato d'ammonio 0,1 M

Modalità di separazione: gradiente (fase mobile A: 10% tempo zero mantenuto per due minuti, dal 10-20% in 2 minuti, dal 20-30% in 3 minuti, dal 30-40% in 7 minuti, dal 40-70% in 12 minuti, dal 70-90% in 4 minuti, dal 90-10% in 4 minuti e mantenuta al 10% per 2 minuti.)

Flusso: 1,2 ml/minuto

Temperatura colonna: temperatura ambiente

Rivelatore: spettrofotometro ad assorbimento di luce ultravioletta (280 nm)

### Standard

Non viene specificata la provenienza degli standards. Poichè la DMT è inclusa nella tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art. 14 del DPR n. 309/90, il suo acquisto richiede autorizzazione ministeriale.

## CURVA DI CALIBRAZIONE

Le soluzioni di calibrazione sono state preparate per ottenere un range di concentrazione da 2-40 µg/ml.

## RISULTATI

Le concentrazioni sono espresse in percentuale in relazione al peso secco. La concentrazione di DMT determinata è stata bassa nei fiori (0,01%) e più alta nella conteeccia (0,33%). Negli studi in vitro il DMT è presente in alte concentrazioni (0,1-0,2%) nelle pianticelle.

## Bibliografia generale

1. PACHTER, IJ, ZACHARIAS DE, RIBEIR O. Indole Alkaloids of *Acer saccharinum* (the Silver Maple), *Dictyoloma incanescens*, *Piptadenia colubrina*, and *Mimosa hostilis*. *J Org Chem*. 1959; 24: 1285-1287.
2. SCHULTES RE. The botanical and chemical distribution of hallucinogen. *J Psychedelic drugs*. 1977; 9: 247-263.
3. [http://www.erowid.org/plants/mimosa/mimosa\\_info2.shtml](http://www.erowid.org/plants/mimosa/mimosa_info2.shtml)
4. [http://www.samorini.net/antrop/tx\\_ant/ant\\_jur.htm](http://www.samorini.net/antrop/tx_ant/ant_jur.htm)
5. CAMARGO-RICALDE SL. Description, distribution, anatomy, chemical composition and uses of *Mimosa tenuiflora* (Fabaceae-Mimosoideae) in Mexico. *Rev Biol Trop*. 2000; 48: 939-954.
6. <http://leda.lycaenum.org/?ID=16774>
7. SHULGIN AT. Profiles of psychedelic drugs.1. DMT. *J Psychedelic drugs*. 1976; 8: 167-168.
8. STRASSMAN RJ, QUALLS CR. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51: 85-97.
9. OTT J. Pharmahuasca: human pharmacology of oral DMT plus harmine. *J Psychoactive Drugs*. 1999; 31: 171-177.
10. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
11. [http://erowid.org/experiences/subs/exp\\_Mimosa\\_hostilis.shtml](http://erowid.org/experiences/subs/exp_Mimosa_hostilis.shtml)
12. DEL PILAR NICASIO M, VILLARREAL ML, GILLET F, BENSADDEK L, FLINIAUX MA. Variation in the accumulation levels of n,n-dimethyltryptamine in micro-propagated trees and in in vitro cultures of *Mimosa tenuiflora*, *Nat Prod Res*. 2005; 19: 61-67.

# Mitragyna speciosa

(Kratom)



**Nome:** *Mitragyna speciosa* (Kratom)

**Genere:** *Mitragyna*

**Specie:** *Mitragyna speciosa* Korth

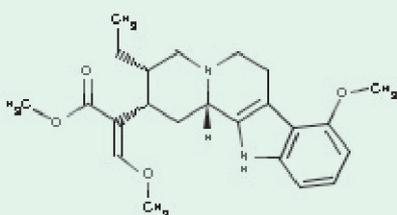
**Sinonimi:** Kratom, Ketum; kutum; Biak; Biak-biak

**Provenienza:** Asia sudorientale (Tailandia, Myanmar)

**Principio attivo:** mitraginina (62,2%), specioginina (6,6%), painanteina (0,8%), speciociliatina (0,8%), 7- $\alpha$ -7idrossi-mitraginina (2%).

Dal Kratom sono stati isolati oltre 25 alcaloidi diversi di cui però i principali sono cinque: la mitraginina, la painanteina, la specioginina (i primi due sono caratteristici della specie), la speciociliatina e la 7-idrossimitraginina (Takaiama). La mitraginina è il principale alcaloide di *Mitragyna speciosa*<sup>(1-2)</sup>. Chimicamente, la mitraginina è la 9-metossi-corinanteidina<sup>(3)</sup>. La molecola è strutturalmente correlata sia alla yohimbina che alla voacangina. È più lontana, invece, dalla struttura molecolare delle droghe psichedeliche, tipo psilocibina o LSD. Sembra che piante di kratom cresciute in luoghi geograficamente distanti abbiano un contenuto di alcaloidi differenti. In particolare, il contenuto di alcaloidi sembra variare anche nel corso dell'anno, secondo le varie fasi di accrescimento della pianta. Il contenuto di alcaloidi delle foglie di *Mitragyna speciosa* è di circa lo 0,5%, la metà circa dei quale è rappresentato dalla mitraginina. Una foglia pesa mediamente 1,7 g se fresca e 0,43 g quando essiccata. Venti foglie essiccate contengono circa 17 mg di mitraginina. L'analisi della specie di Kratom thailandese mostra un contenuto in mitraginina pari al 62,2% (estratto crudo), di specioginina pari al 6,6 %, di speciociliatina pari allo 0,8%, painanteina pari all'8,6% e 7-idrossimitraginina (2%)<sup>(2-4)</sup>. Dalla *Mitragyna speciosa* di origine malese, sono stati estratti i medesimi alcaloidi, sebbene la mitraginina, che anche in questo caso è il principale alcaloide, rappresenti però il 12% degli alcaloidi totali.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Mitraginina.

**Formula Molecolare:** C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (peso molecolare = 398,5).

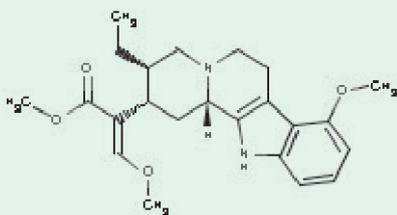
**Nome sistematico:** 16,17-dideidro-9,17-dimetossi-17,18-seco-20- $\alpha$ -ioimban-16-carbossiacido metilestere.

**Numero di registro CAS:** 4098-40-2.

**Punto di fusione:** 104°C.

**UVmax:** 226, 292 nm.

**Solubilità:** solubile in alcol, cloroformio ed acido acetico.



**Nome:** Specioginina.

**Formula Molecolare:** C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (peso molecolare = 398,5).

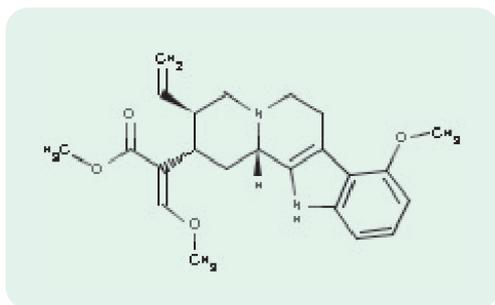
**Nome sistematico:** 16,17-dideidro-9,17-dimetossi-17,18-secoioimban-16-carbossiacidometilestere.

**Numero di registro CAS:** non è presente.

**Punto di fusione:** 214°C.

**UVmax:** (in alcol etilico): 227, 274, 284, 293 nm.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Painanteina.

**Formula Molecolare:**  $C_{23}H_{28}N_2O_4$  (peso molecolare = 396,5).

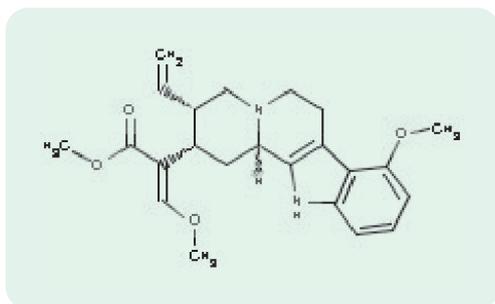
**Nome sistematico:** ( $\alpha$ -E,2S,3R,12bS)-indolo-(2,3-a)quinolizina-2-acidoacetico-3-etenil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-8metossi- $\alpha$ -(metossimetilene)-metilestere.

**Numero di registro CAS:** 1346-36-7.

**Punto di fusione:** 98°C.

**UVmax:** (in alcol etilico): 227, 272, 283, 293 nm.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Speciociliatina.

**Formula Molecolare:**  $C_{23}H_{28}N_2O_4$  (peso molecolare = 396,5).

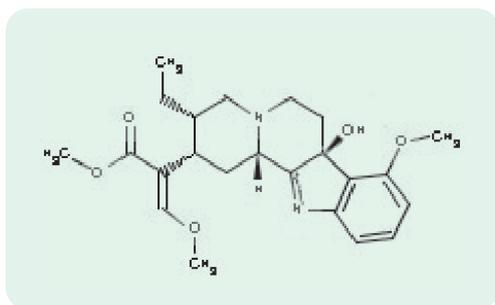
**Nome sistematico:** (3- $\beta$ ,16E,20- $\beta$ )-17,18-seco-3- $\beta$ ,20- $\alpha$ -ioimban-16-acidocarbossilico,16,17-dideidro-9,17-dimetossi-metilestere.

**Numero di registro CAS:** non è presente.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** 7- $\alpha$ -7-idrossi-mitraginina.

**Formula Molecolare:**  $C_{23}H_{29}N_2O_5$  (peso molecolare = 413,5).

**Nome sistematico:** 16,17dideidro7idrossi-9,17dimetossi17,18-seco-20- $\alpha$ -ioimban-16carbossiacido-metilestere.

**Numero di registro CAS:** non è presente.

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

**UVmax:** (in alcol etilico): 221, 245, 305 nm.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.

## Uso storico

Il Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) è un albero originario dell'Asia sudorientale, luogo ove la pianta viene utilizzata come droga vegetale da tempo immemorabile. Appartiene alla stessa famiglia botanica della pianta del caffè (Rubiaceae). In Thailandia, i nativi hanno sempre utilizzato la pianta per i suoi effetti oppioide-simili e coca-simili. Tradizionalmente viene consumato masticando le foglie fresche deprivate della nervatura centrale. Anche le foglie essiccate possono essere masticate, ma, poiché risultano dure una volta essiccate, si preferisce sminuzzarle o polverizzarle prima dell'uso. Dalle foglie essiccate e sminuzzate si ricava, per infusione, una bevanda che può essere bevuta come un tè. Il Kratom può essere fumato, ma l'effetto risulta meno intenso di quando viene masticato o bevuto, in quanto la quantità di foglie necessarie per ottenere una dose tipica è troppo alta per essere fumata. Un estratto pastoso può essere preparato attraverso una lunga ebollizione delle foglie fresche o secche: in questo modo può essere conservato per lungo tempo. A bassi dosaggi trova il suo impiego come stimolante; a dosaggi elevati, come sedativo.

## Uso attuale

Attualmente le foglie essiccate e polverizzate di Kratom vengono utilizzate da coloro che ricercano sostanze legali dagli effetti stimolanti o da coloro che ricercano invece effetti sedativi-euforici-analgesci.

## Legislazione

In Italia né la mitraginina, né la specioginina, la painanteina, la speciociliatina o la 7- $\alpha$ -7-idrossi-mitraginina così come né l'intera pianta o parti di essa sono incluse nella tabella 1 di cui all'articolo 14 della legge 309/90. Il Kratom è legale in tutta l'Europa e negli Stati Uniti mentre è illegale in Australia dal febbraio 2004 (Schedule 9 SUSPD: Standard for the Uniform Scheduling of Drugs and Poisons). In Thailandia e Myanmar è stato proibito il consumo della pianta a causa dei suoi effetti narcotici<sup>(2,5)</sup>.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

Le foglie di *Mitragyna speciosa* contengono sostanze dotate di proprietà psicoattive quali la mitraginina ed alcaloidi ad essa correlati. Vengono utilizzate a scopo ricreazionale come sostituti dell'oppio. Rispetto agli effetti indotti dalla mitraginina pura, quelli derivanti dall'assunzione del kratom sono differenti. Ciò sembra essere dovuto alla presenza di altre sostanze che ne riducono l'attività.

La mitraginina è un alcaloide a nucleo indolico, strutturalmente correlato alla psilocibina e all'LSA<sup>(6)</sup>. Il suo meccanismo d'azione è basato sull'interazione con i recettori oppioidi a livello dei quali la sostanza agisce da agonista. La mitraginina esercita un'azione depressiva a livello del sistema nervoso centrale simile a quella indotta dagli oppioidi con una potenza relativa rispetto alla morfina pari al 26%<sup>(7)</sup>.

L'attività analgesica della mitraginina sembra essere legata al gruppo metossile presente in posizione C9 dell'anello indolico. La corinanteidina (9-demetossimitraginina), alcaloide a nucleo indolico privo del gruppo metossilico, che si ritrova in altri generi di piante, non presenta attività analgesica. È stato anche dimostrato che la sostituzione del gruppo metossile con gruppi OH e H produce una variazione dell'attività della molecola, la quale da agonista puro si trasforma rispettivamente in agonista parziale ed antagonista.

La mitraginina pseudoindossile, un derivato ossidativo sintetico della mitraginina, esercita in vitro un'attività agonista oppioide con una potenza relativa, rispetto alla morfina, compresa tra il 34% ed il 67%<sup>(7)</sup>.

Le proprietà analgesiche della mitraginina sono paragonabili a quelle della codeina rispetto alla quale presenta alcuni vantaggi. A differenza della codeina, infatti, la mitraginina non causa dispnea o emesi, induce una sindrome da astinenza meno marcata, presenta minori effetti anticolinergici e causa una minore depressione respiratoria<sup>(8)</sup>.

In uno studio condotto sull'animale da laboratorio è stato dimostrato che gli effetti analgesici della somministrazione intracerebroventricolare di antagonisti dei recettori  $\mu$  (ciprodime 1-10  $\mu\text{g}$ ) e dei recettori  $\delta$  per gli oppioidi (natrindolo 1-5 ng) ed il pre-trattamento attraverso la stessa via di somministrazione con antagonisti dei recettori  $\mu 1$  (naloxonazina 1-3  $\mu\text{g}$ ), antagonizza in maniera significativa gli effetti antinocicettivi della mitraginina. Lo studio dimostra quindi che le proprietà analgesiche della sostanza sono da attribuire alla stimolazione dei recettori  $\mu$  e  $\delta$  per gli oppioidi<sup>(9)</sup>.

Nel ratto è stato dimostrato che la mitraginina ha anche la capacità di ridurre la secrezione gastrica con un meccanismo basato sulla stimolazione dei recettori per gli oppioidi<sup>(10)</sup>.

Di recente è stato osservato che le deboli proprietà oppioidi della mitraginina non sono da sole sufficienti a spiegare gli effetti oppioide-simili della *Mitragyna speciosa*. È stato perciò ipotizzato che le proprietà della pianta possano essere dovute soprattutto all'attività della 7-idrossimitraginina, una molecola contenuta (seppure in modeste quantità) nelle foglie di *Mitragyna speciosa*, che mostra una notevole potenza ed un'affinità per i recettori oppioidi (in particolare dei recettori  $\mu$ ) rispettivamente circa 13 e 46 volte maggiore rispetto alla morfina ed alla mitraginina<sup>(7)</sup>.

In particolare è stato osservato che la 7-idrossimitraginina presenta una DE50 pari a 6,51 nmoli/topo, la morfina una DE50 pari a 3,20 nmoli/topo e la mitraginina una DE50 pari a 60,22 nmoli/topo. L'attività antinocicettiva dei composti sopraelencati viene completamente inibita dal naloxone (2 mg/kg). *In vivo* l'attività analgesica della 7-idrossimitraginina è inferiore a quella osservata *in vitro*, ciò sembra essere dovuto alla mancanza di stabilità della molecola a livello cerebrale<sup>(7)</sup>.

Nel topo, la 7-idrossimitraginina, somministrata per via orale alle dosi di 5–10 mg/kg, esercita un'attività antinocicettiva superiore a quella di dosi equivalenti di morfina. La 7-idrossimitraginina è stata proposta come un nuovo ed efficace analgesico dalla struttura chimica unica e dalla proprietà antinocicettive caratteristiche<sup>(11)</sup>.

Nell'animale da esperimento è stato recentemente osservato che nei confronti degli effetti analgesici della 7-idrossimitraginina e della morfina si può sviluppare tolleranza crociata. La somministrazione di naloxone ad animali da esperimento trattati cronicamente con la 7-idrossimitraginina può determinare la manifestazione di una grave sindrome d'astinenza<sup>(12)</sup>.

Gli altri alcaloidi presenti nelle foglie di *Mitragyna speciosa* hanno mostrato una potenza relativa rispetto alla morfina piuttosto bassa (speciogenina: 3 %, painanteina: 1 %, speciociliatina: 3%)<sup>(13)</sup>. La speciociliatina (cis-chinolizidina) è lo stereoisomero in posizione C3 della mitraginina (trans-chinolizidina). La sua minore attività analgesica rispetto alla mitraginina è stata attribuita alla configurazione cis ripiegata che sembra essere meno affine nei confronti dei recettori per gli oppioidi<sup>(7)</sup>.

## Tossicità

Negli adulti l'assunzione di 50 mg di mitragyna pura produce agitazione motoria, positività al Segno di Romberg e tremori al volto, alle estremità ed alla lingua.

### Dati relativi alla tossicità acuta

Non sono noti dati di tossicità acuta per nessuno degli alcaloidi contenuti nella *Mitragnyna speciosa*.

## Effetti avversi

Non esistono studi scientifici sistematici sugli effetti avversi associati al consumo di kratom nell'uomo. Gli unici dati pubblicati e relativi ad osservazioni effettuate sull'uomo, sono riportati in uno studio di Jansen e coll. <sup>(6)</sup>. In esso vengono illustrati casi di dipendenza in individui thailandesi che presentavano eccessiva magrezza, stomaco dilatato, labbra scure e secchezza cutanea. La somministrazione di mitraginina a cinque volontari sani ha invece prodotto la comparsa di effetti cocaino-simili. Viene inoltre riportato un caso di tossicodipendenza da kratom; il soggetto in questione aveva utilizzato cronicamente la droga manifestando una sindrome da astinenza al momento della cessazione. Al contempo però non aveva mai cercato di aumentare la dose, rimanendo così in buona salute senza perdere peso e mantenendo uno stato fisico e mentale definito "piuttosto normale".

Uno studio condotto nel 1975 su 30 consumatori thailandesi di kratom, ha evidenziato che i soggetti (consumatori abituali da più di cinque anni) mantengono complessivamente uno stato di buona salute. Il 90% dei soggetti aveva masticato le foglie fresche di *Mitragnyna speciosa* o l'aveva assunta sotto forma di polvere. Le foglie venivano masticate dalle 3 alle 10 volte al giorno. Gli effetti avversi manifestatisi nel gruppo facente parte dello studio includono secchezza delle fauci, minzione frequente, stipsi, perdita dell'appetito, disturbi cardiaci e perdita di peso. La sindrome da astinenza comprende manifestazioni di aggressività, dolori muscolo-scheletrici, assenza di lacrimazione e movimenti spasmodici <sup>(14)</sup>.

Nel caso di utilizzo del kratom come "Smart Drug" allo scopo di ottenere effetti ricreazionali, viene suggerito di usare la sostanza saltuariamente (non più di una volta a settimana, meglio se una volta ogni 15 giorni) in quanto potrebbe dare luogo a fenomeni di dipendenza. A tal proposito va ricordato che in Thailandia sono stati segnalati alcuni casi di dipendenza da *Mitragnyna speciosa*, che si manifesta con dolori muscolari, irritabilità, pianto, rinorea, diarrea e crampi.

## Interazioni farmacologiche

Il kratom ha effetti depressori sul sistema nervoso centrale, pertanto si sconsiglia di associarlo ad altre sostanze ad attività inibitoria centrale quali yohimbina, cocaina, alcol, benzodiazepine e narcotici.

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

Non è presente nella letteratura internazionale una metodologia per l'analisi quali-quantitativa degli alcaloidi contenuti nel Kratom.

## Bibliografia generale

1. SHELLARD EJ, The alkaloids of *Mitragnyna* with special reference to those of *Mitragnyna speciosa*, *Kort Bull Narc.* 1974; 26: 41-55.
2. TAKAYAMA H. Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the Rubiaceae plant, *Mitragnyna speciosa*. *Chem Pharm Bull.* 2004; 52: 916-928.
3. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10Th Ed. Merck & Co., Inc. 1983: pg. 891.
4. PONGLUX D, WONGSERIPATANA S, TAKAYAMA H, KIKUCHI M, KURIHARA M, KITAJIMA M, AIMI N, SAKAI SI. A new indole alkaloid, 7-hydroxy-7H-mitragynine, from *Mitragnyna speciosa* in Thailand. *Planta Med.* 1994; 60: 580-581.
5. JANSEN KL, PRAST CJ. Ethnopharmacology of kratom and the *Mitragnyna* alkaloids. *J Ethnopharmacol.* 1988; 23: 115-119.
6. JANSEN KL, PRAST CJ. Psychoactive properties of mitragynine (kratom). *J Psychoactive Drugs* 1988; 20: 455-457.
7. TAKAYAMA H, ISHIKAWA H, KURIHARA M, KITAJIMA M, AIMI N, PONGLUX D, KOYAMA F, MATSUMOTO K, MORIYAMA T, YAMAMOTO LT, WATANABE K, MURAYAMA T, HORIE S. Studies on the synthesis and opioid agonistic activities of mitragynine-related indole alkaloids: discovery of opioid agonists structurally different from other opioid ligands. *J Med Chem.* 2002; 45: 1949-1956.
8. TAKAYAMA H, AIMI N, SAKAI S. Chemical studies on the analgesic indole alkaloids from the traditional medicine (*Mitragnyna speciosa*) used for opium substitute. *Yakugaku Zasshi* 2000; 120: 959-967.
9. THONGPRADICHOTE S, MATSUMOTO K, TOHDA M, TAKAYAMA H, AIMI N, SAKAI S, WATANABE H. Identification of opioid receptor subtypes in antinociceptive actions of supraspinally-administrated mitragynine in mice. *Life Sci.* 1998; 62:1371-1378.

10. TSUCHIYA S, MIYASHITA S, YAMAMOTO M, HORIE S, SAKAI S, AIMI N, TAKAYAMA H, WATANABE K. Effect of mitragynine, derived from Thai folk medicine, on gastric acid secretion through opioid receptor in anesthetized rats. *Eur J Pharmacol.* 2002; 443: 185-188.
11. MATSUMOTO K, HORIE S, ISHIKAWA H, TAKAYAMA H, AIMI N, PONGLUX D, WATANABE K. Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine in mice: Discovery of an orally active opioid analgesic from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*. *Life Sci.* 2004; 74: 2143-2155.
12. MATSUMOTO K, HORIE S, TAKAYAMA H, ISHIKAWA H, AIMI N, PONGLUX D, MURAYAMA T, WATANABE K. Antinociception, tolerance and withdrawal symptoms induced by 7-hydroxymitragynine, an alkaloid from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*. *Life Sci.* 2005; 78: 2-7.
13. HORIE S, KOYAMA F, TAKAYAMA H, ISHIKAWA H, AIMI N, PONGLUX D, MATSUMOTO K, MURAYAMA T. Indole alkaloids of a Thai medicinal herb, *Mitragyna speciosa*, that has opioid agonistic effect in guinea-pig ileum. *Planta Med.* 2005; 71: 231-236.
14. SUWANLERT S. A study of kratom eaters in Thailand. *Bull Narc.* 1975; 27: 21-27.

# Pausinystalia yohimbe

(Yohimbe)



**Nome:** *Pausinystalia yohimbe*

**Famiglia:** *Rubiaceae*

**Genere:** *Pausinystalia* (*Corynanthe*)

**Specie:** *Pausinystalia yohimbe* [K.Schumann]

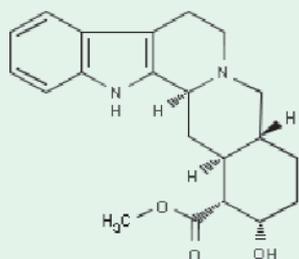
**Sinonimi:** *Corynanthe yohimbe*; yohimbe, Ketum; kutum; Biak; Biak-biak

**Provenienza:** Africa Occidentale: Nigeria, Camerun, Congo.

**Principio attivo:** yohimbina,  $\alpha$ -yohimbina,  $\Delta$ -yohimbina, allo-yohimbina, corinanteina<sup>(1)</sup>.

La yohimbina è l'alcaloide principale (nonché l'alcaloide più studiato) estratto dalla corteccia di *Pausinystalia yohimbe* dell'Africa occidentale. La qualità e la quantità di yohimbina nella corteccia è altamente variabile, raggiungendo l'*optimum* quali-quantitativo nella corteccia dei fusti principali. La stessa concentrazione di principio attivo è soggetta anche a delle oscillazioni stagionali, essendo massima durante la stagione delle piogge e minima durante la stagione secca. Normalmente si utilizza la corteccia sminuzzata sciolta in acqua o alcool. La *Pausinystalia yohimbe* contiene fino al 6% di alcaloidi totali di cui il 10-15% di yohimbina<sup>(1)</sup>.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Yohimbina.

**Formula Molecolare:**  $C_{21}H_{26}N_2O_3$  (peso molecolare= 354,4).

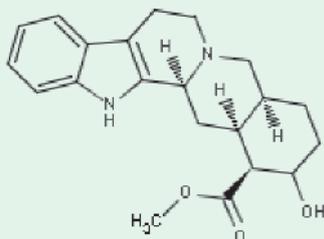
**Nome sistematico:** Yoimbano-16- $\alpha$ -acido carbossilico, 17- $\alpha$ -idrossi metilestere.

**Numero di registro CAS:** 146-48-5.

**Punto di fusione:** 241°C.

**UVmax:** (alcool metilico) 226, 280, 291 nm.

**Solubilità:** scarsamente solubile in acqua, moderatamente solubile in etere; solubile in alcool, cloroformio, benzene caldo.



**Nome:**  $\alpha$ -yohimbina.

**Formula Molecolare:**  $C_{21}H_{26}N_2O_3$  (peso molecolare= 354,4).

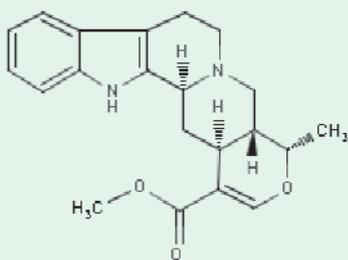
**Nome sistematico:** 20- $\alpha$ -Yoimbano-16- $\beta$ -acido carbossilico, 17- $\alpha$ -idrossi metilestere.

**Numero di registro CAS:** 131-03-3.

**Punto di fusione:** 241°C.

**UVmax:** (alcool metilico) 227, 281 nm.

**Solubilità:** insolubile in acqua, moderatamente solubile in etere e benzene, alcool metilico ed alcool etilico caldo.



**Nome:** Δ-yohimbina.

**Formula Molecolare:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (peso molecolare= 352,4).

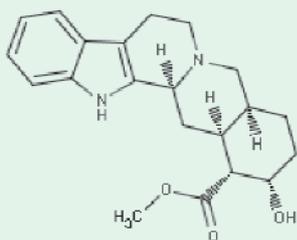
**Nome sistematico:** Ossayoimbano-16-acido carbossilico, 17-α-idrossi metilestere.

**Numero di registro CAS:** 483-04-5.

**Punto di fusione:** 258°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Allo-yohimbina.

**Formula Molecolare:** C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (peso molecolare= 354,4).

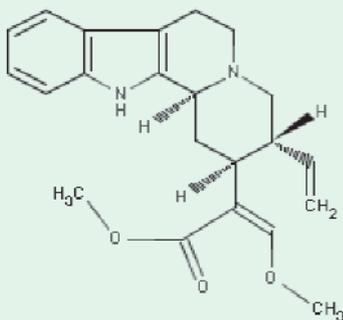
**Nome sistematico:** 20-α-Yoimbano-16-α-acido carbossilico, 16, 17-dideidro, 19-α-metil-metilestere.

**Numero di registro CAS:** 522-94-1.

**Punto di fusione:** 135-140°C.

**UVmax:** (alcol metilico) 225, 280, 290 nm.

**Solubilità:** insolubile in acqua, solubile in alcol metilico, alcol etilico, piridina.



**Nome:** Corinanteina.

**Formula Molecolare:** C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (peso molecolare= 366,4).

**Nome sistematico:** 17-18 secoyoimbano-16 -acido carbossilico, 16, 17, 18,19-tetraidro, 17 metossi-metilestere.

**Numero di registro CAS:** 18904-54-6.

**Punto di fusione:** La forma α fonde a 103-107°C, la forma beta fonde a 165-166°C;

**UVmax:** (alcol metilico) 227, 280, 291 nm.

**Solubilità:** il cloridrato di corinanteina è solubile in alcol e debolmente in acqua.

## Uso storico

Tradizionalmente la *Pausinystalia yohimbe* (o yohimbe) viene utilizzata nel trattamento dell'impotenza maschile e nel trattamento di una vasta gamma di problemi di tipo vascolare. Il suo uso storico, tuttavia, è quello che la vede impiegata come "afrodisiaco" <sup>(2)</sup>. La pianta viene consumata polverizzando o macinando la corteccia, ed è assunta come liquido, dopo che la stessa ha bollito in acqua assieme ad altre erbe.

## Uso attuale

Lo *yohimbe* viene talvolta utilizzato dagli atleti per aumentare le proprie performance, nonché dai cantanti per ottenere maggior chiarezza del tono di voce durante le lunghe tournée. I consumatori occidentali ne ricercano soprattutto le proprietà afrodisiache. È possibile trovare ed acquistare yohimbe in capsule, spesso in miscela assieme ad altre erbe (damiana, ginseng, guaranà, Muira puama) su siti internet che vendono liberamente "smart drugs". Il consumatore viene attratto dalle proprietà afrodisiache pubblicizzate: "...aumenta le sensazioni erotiche e sessuali, è afrodisiaco e, potenzia il vigore sessuale...".

## Legislazione

In Italia né yohimbina, α-yohimbina, δ-yohimbina, allo-yohimbina, corinanteina, né l'intera pianta o parte di essa sono inserite nella tabella 1 di cui all'articolo 14 del DPR 309/90. La Finlandia, la Norvegia, l'Australia e il Canada hanno reso illegale la

vendita ed il commercio dello *yohimbe* perché ritenuto pericoloso per la salute<sup>(3)</sup>. Lo *yohimbe* non è sottoposto a controllo negli Stati Uniti: è possibile infatti comprare, vendere, coltivare e possedere senza licenza o prescrizione l'intera pianta o i suoi estratti. Qualora la pianta o i suoi derivati siano venduti come integratori alimentari, occorre che la vendita sia conforme alle leggi statunitensi relative agli integratori.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

La maggior parte delle ricerche che riguardano la *Pausinystalia yohimbe* sono state effettuate in realtà sulla yohimbina, il principale alcaloide presente negli estratti della pianta. La yohimbina è un potente antagonista dei recettori  $\alpha$ -1 adrenergici<sup>(4)</sup>; incrementando la dose si ha blocco dei recettori serotoninergici e dopaminergici, mentre a dosi elevate la sostanza può agire da anestetico locale<sup>(5)</sup>.

A livello centrale la yohimbina è in grado di bloccare i recettori  $\alpha$ -2 adrenergici pre-sinaptici con inibizione del rilascio di noradrenalina. Come conseguenza di questo effetto il metabolismo della noradrenalina viene incrementato ed i suoi livelli cerebrali e spinali si riducono<sup>(6)</sup>. L'effetto della la yohimbina è più marcato sui recettori alfa-adrenergici pre-sinaptici piuttosto che su quelli post-sinaptici<sup>(7-8)</sup>.

Studi *in vivo* sull'animale hanno dimostrato che la yohimbina somministrata alle dosi di 0,5 - 1 mg/kg per via intraperitoneale è in grado, agendo sui recettori adrenergici, di antagonizzare in maniera significativa gli effetti indotti dall'LSD (diethylamide dell'acido lisergico) sul comportamento dell'animale<sup>(9)</sup>.

A livello simpatico la yohimbina incrementa l'attività colinergica e riduce l'attività adrenergica. La sua azione sui vasi sanguigni periferici è simile a quella della reserpina sebbene l'effetto sia più rapido e di minore durata<sup>(10)</sup>.

Nell'uomo, la yohimbina è in grado di influenzare il comportamento sessuale<sup>(11)</sup>. L'alcaloide infatti, attraverso il blocco dei recettori  $\alpha$ -2 adrenergici, incrementa l'afflusso e riduce il deflusso sanguigno a livello dei corpi cavernosi mantenendone il riempimento e quindi l'erezione<sup>(12)</sup>. Va comunque evidenziato che secondo la FDA americana (Food and Drug Administration), sebbene fino alla metà degli anni '90, la yohimbina sia stata ampiamente utilizzata per il trattamento delle disfunzioni erettili, la sua efficacia in tal senso non è stata mai provata in maniera inequivocabile<sup>(13)</sup>. La mancanza di prove certe di efficacia della yohimbina è stata confermata anche dall'American Urological Association, che ha recentemente pubblicato le linee guida del trattamento delle disfunzioni erettili<sup>(14)</sup>.

La yohimbina agisce da stimolante centrale e ad alte dosi può esercitare un effetto ansiogeno. Responsabili di questo effetto, prevenuto dalla somministrazione di diazepam, potrebbero essere: il blocco dei recettori  $\alpha$ -2 adrenergici ed un aumento del rilascio corticale di sostanze colecistochinino-simili<sup>(15)</sup>.

In uno studio condotto su volontari sani è stato dimostrato che la yohimbina, somministrata per via orale, inibisce *ex vivo* l'aggregazione piastrinica indotta dall'adrenalina. Nello studio il farmaco è stato somministrato in singole dosi di 4, 8 e 12 mg. L'effetto antiaggregante è stato osservato a partire dalla dose di 8 mg, mentre alla dose di 12 mg la sua durata è risultata di almeno 10 ore. Nessuna delle dosi somministrate ha determinato variazioni della pressione ematica, della frequenza cardiaca o dei livelli plasmatici di catecolamine e glucosio<sup>(16)</sup>.

La yohimbina inibisce i recettori serotoninergici periferici e, penetrando con facilità nel SNC, causa eccitazione, incremento dell'attività motoria, tremori e rilascio di ormone antidiuretico (ADH). La liberazione di ADH causa, a sua volta, ritenzione idrica, incremento della pressione ematica e della frequenza cardiaca<sup>(17)</sup>.

## Tossicità

### *Dati relativi alla tossicità acuta della yohimbina*

Nell'uomo: TDL dopo somministrazione orale: 0,643 mg/Kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 16 mg/kg

Nel topo: DL 50 dopo somministrazione orale: 43 mg/Kg

Nel topo: DL 50 dopo somministrazione sottocutanea: 37 mg/Kg

Nel coniglio: LDL 0 dopo somministrazione intravenosa: 11 mg/Kg

Nel coniglio: LDL 0 dopo somministrazione sottocutanea: 50 mg/Kg

## Dati relativi alla tossicità acuta della corinanteina

Nel topo: DL 50 dopo somministrazione intravenosa: 35 mg/Kg.

## Dati relativi alla tossicità acuta della $\alpha$ -yohimbina

Nel topo: DL 50 dopo somministrazione intraperitoneale: 80 mg/kg

Nel topo: LDLo dopo somministrazione orale: 2500 mg/Kg

Nel ratto: DL 50 dopo somministrazione intraperitoneale: 50 mg/Kg

## Dati relativi alla tossicità acuta della allo-yohimbina

Nel topo: LDLo dopo somministrazione orale: 2500 mg/kg

## Dati relativi alla tossicità acuta della $\delta$ -yohimbina

Nel bambino: TDLo dopo somministrazione orale: 12,5 mg/kg

Nel topo: DL 50 dopo somministrazione intraperitoneale: 165 mg/kg

Nel topo: DL50 dopo somministrazione orale: 400 mg/Kg

Nel topo: DL 50 dopo somministrazione intravenosa: 20 mg/Kg

Nel ratto: DL 50 dopo somministrazione intraperitoneale: 200 mg/Kg

Nel ratto: LD50 dopo somministrazione intravenosa: 24mg/Kg

Nel ratto: LD50 dopo somministrazione orale: 750 mg/Kg

## Effetti avversi

Gli effetti avversi associati all'uso di yohimbina comprendono incremento della pressione ematica e della frequenza cardiaca<sup>(18)</sup>, stati di ansia, sonnolenza e sintomi maniacali<sup>(19-21)</sup>. Più raramente causa piloerezione, rinorrea, riduzione della diuresi ed uno stato di eccitazione centrale generalizzato che si manifesta con incremento dell'attività motoria, agitazione, irritabilità e tremori. In alcuni casi sono state segnalate anche parestesie, difficoltà a coordinare i movimenti e stati dissociativi.

In letteratura è riportato il caso di un uomo di 42 anni che, in seguito all'assunzione di yohimbina per il trattamento dell'impotenza, ha sviluppato un'eruzione cutanea eritrodermica accompagnata da insufficienza renale progressiva e da una sindrome simil-lupoide<sup>(22)</sup>.

In un altro paziente affetto da impotenza una reazione avversa caratterizzata da broncospasmo è stata correlata all'assunzione di yohimbina. Gli autori hanno ipotizzato che alla base del broncospasmo ci sia stato un aumento del tono colinergico con conseguente incremento delle contrazioni e delle secrezioni bronchiali<sup>(23)</sup>.

In un articolo apparso su "Consumer Report" (rivista scientifica ufficiale del sindacato dei Consumatori negli Stati Uniti) la yohimbina è stata segnalata come "potenzialmente pericolosa" ed è stata inserita in un elenco di dodici prodotti di origine vegetale associati all'insorgenza di importanti effetti avversi<sup>(24)</sup>.

Nel novembre del 2001 la FDA ha messo in guardia i consumatori dall'assumere un integratore alimentare utilizzato per perdere peso contenente yohimbina ed altri principi farmacologicamente attivi (norefedrina, caffeina, diiodotironina ed usniato di sodio) poiché sospettato di epatotossicità<sup>(25)</sup>.

L'overdose di yohimbina si manifesta con incremento della salivazione, midriasi, diarrea, ipotensione e con un effetto inotropo negativo. La morte può sopraggiungere per insufficienza cardiaca<sup>(19)</sup>.

Il trattamento prevede lo svuotamento del tratto intestinale (induzione del vomito e/o lavanda gastrica), somministrazione di carbone attivato, trattamento dei disturbi del ritmo cardiaco, eventuale somministrazione di fisostigmina, somministrazione di elettroliti ed infusione di bicarbonato di sodio per trattare le eventuali acidosi metaboliche<sup>(19)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

La yohimbina può interagire con numerosi farmaci causando reazioni avverse caratterizzate da ipertensione arteriosa, tremori, insonnia, palpitazioni e ansia<sup>(26)</sup>.

In particolare interazioni possono aversi con:

- Inibitori delle monoaminoossidasi: si può avere amplificazione degli effetti ipertensivi<sup>(27)</sup>.
- Sibutramina: utilizzata per il controllare l'appetito nei soggetti obesi. Il farmaco inibisce l'uptake della serotonina e della noradrenalina nei tessuti periferici; la yohimbina potenzia questo effetto e di conseguenza può incrementare il rischio di crisi ipertensive<sup>(28)</sup>.
- Clonidina: la yohimbina può competere con la clonidina a livello del recettore  $\alpha_2$ -adrenergico determinando inibizione dell'attività antiipertensiva.
- Morfina: la yohimbina può incrementare l'analgesia e gli effetti avversi associati all'uso di morfina<sup>(29)</sup>.
- Naloxone: associato alla yohimbina determina nervosismo, ansia, tremori, palpitazioni, nausea, sbalzi di temperatura e alterazione dei livelli plasmatici di cortisolo<sup>(30)</sup>.

La yohimbina può causare riduzione della efficacia antiipertensiva dei seguenti farmaci<sup>(31)</sup>:

- ACE-inibitori
- Antagonisti recettoriali dell'angiotensina
- Beta-bloccanti
- Calcio-antagonisti
- Diuretici
- Guanabenz
- Guanadrel
- Guanetidina
- Guanfacina
- Idralazina
- Minoxidil
- Reserpina
- Metildopa

La yohimbina può determinare aumento del rischio di episodi maniacali in pazienti bipolari e non, trattati con i seguenti farmaci<sup>(32)</sup>:

- Carbamazepina
- Litio
- Acido valproico
- Desipramina

La yohimbina può causare crisi ipertensive se associata ai seguenti farmaci<sup>(26)</sup>:

- Tiroxina
- Clomipramina
- Sinefrina ed efedrina

## Effetti in gravidanza

Lo yohimbe non dovrebbe essere usato in gravidanza<sup>(33)</sup>.

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA YOHIMBINA IN CORTECCIA DI *Pausinystalia yohimbe*** (tratto da: BETZ JM, WHITE KD, DER MARDEROSIAN AH. Gas chromatographic determination of yohimbine in commercial yohimbe products. J AOAC Int. 1995; 78: 1189-1194)<sup>(34)</sup>.

L'analisi viene eseguita sulla corteccia di *Pausinystalia yohimbe* mediante gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa.

### Estrazione del campione

La corteccia di *Pausinystalia yohimbe* (300 mg) viene tagliata in piccole porzioni e polverizzata mediante mulino a palle. Successivamente si aggiungono una soluzione di NH<sub>4</sub>OH al 30% nel volume tale da ricoprire la polvere, che viene quindi estratta 3 volte con 50 ml di cloroformio. La fase organica viene evaporata sotto flusso di azoto ed il residuo viene disciolto in 2 ml di cloroformio e conservato a -40°C fino al momento dell'analisi.

Per l'analisi si preleva il residuo disciolto e si porta ad evaporazione sotto flusso d'azoto a questo punto si aggiungono 100 µl di acetato d'ammonio 10mM a pH 4,3.

Vengono iniettati 20 µl nel cromatografo.

### Condizioni strumentali

Colonna capillare Restek XTI 5 (0,25 mm x 30 m x 0,25 µm)

Temperatura iniettore: 250°C

Gas: Elio al flusso di 11,60 psi

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 55°C per un minuto, poi aumentata a 280°C a 70°C/min, e mantenuta a 280°C per 20 min.

### Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Yohimbina: tempo di ritenzione 13 minuti

### Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Yohimbina: m/z 354, 143, 156, 169, 170, 184.

### Standard

Lo standard di yohimbina utilizzato nelle analisi è stato acquistato presso la ditta Sigma-Aldrich (Milano, Italia).

## CURVA DI CALIBRAZIONE

A 1 mg di matrice erbacea vengono aggiunte quantità opportune di standard analiti di Yohimbina, fino ad ottenere concentrazioni pari a 200-600 ng/g.

## RISULTATI

L'analisi sulla corteccia di *Pausinystalia yohimbe* con la metodologia sopra riportata ha evidenziato una quantità di principio attivo pari a 7,1 ng/ml.

## Bibliografia generale

1. [http://www.pureworld.com/redirect\\_pw2n.html](http://www.pureworld.com/redirect_pw2n.html)
2. SUNDERLAND T, TCHOUNDJEU Z, NGO-MPECK. The exploitation of *Pausinystalia yohimbe*. *Med Plant Cons.* 2000; 6: 21-22.
3. THE LAMBERJACK ON-LINE. Student newspaper for Northern Arizona University in Flagstaff. <http://www2.humboldt.edu/~merge/modules.php>
4. LANGER SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev.* 1980; 32: 337-362.
5. GOLDBERG MR, ROBERTSON D. Yohimbine: a pharmacological probe for study of the alpha-2-adrenoreceptor. *Pharmacol Rev.* 1983; 35: 143-180.
6. ANDEN N, GRABOWSKA M. Pharmacological evidence for a stimulation of dopamine neurons by noradrenaline neurons in the brain. *Eur J Pharmacol.* 1976; 39: 275-282.
7. BROWN J. Effects of alpha adrenoceptor agonists and antagonists and of antidepressant drugs on pre and postsynaptic alpha adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 1980; 67: 33-40.
8. DREW GM. Effects of alpha adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and post synaptically located alpha adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 1976; 36: 313-320.
9. MUSTAFA SM, BAVADEKAR SA, MA G, MOORE BM, FELLER DR, MILLER DD. Synthesis and biological studies of yohimbine derivatives on human  $\alpha_2$ -adrenergic receptors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005; 15: 2758-2760.
10. ANON. Yohimbine hydrochloride. Mosby, Inc 1998. Available at: <http://www.Rxlist.com> (cited 1/6/00).
11. RILEY AJF. Yohimbine in the treatment of erectile disorder. *Br J Clin Pract Suppl.* 1994; 48:133-136.
12. BAUM NY. Treatment of impotence. 1. Nonsurgical methods. *Postgrad Med.* 1987; 81: 133-6.
13. BRINDLEY GS. Pilot experiments on the actions of drugs injected into the human corpus cavernosum penis. *Br J Pharmacol.* 1986; 87: 495-500.
14. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/transcripts/3602b1c.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/transcripts/3602b1c.pdf)
15. [www.auanet.org/guidelines/](http://www.auanet.org/guidelines/)
16. BECKER C, HAMON M & BENOLIEL JJ. Prevention by 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists of restraint stress- and yohimbine-induced release of cholecystokinin in the frontal cortex of the freely moving rat. *Neuropharmacology.* 1999; 38: 525-532.
17. BERLIN I, CRESPO-LAUMONNIER B, COURNOT A, LANDAULT C, AUBIN F, LEGRAND JC, PUEC AJ. The alpha-2-adrenergic receptor antagonist yohimbine inhibits epinephrine-induced platelet aggregation in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1991; 49: 362-369.
18. HARDMAN JG, LIMBIRD LE, MOLINOFF PB. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. McGraw-Hill, New York, NY, 1996.
19. LACOMBLEZ L, BENSIMON G, ISNARD F, DIQUET B, LECRUBRIER Y, PUEC AJ. Effect of yohimbine on blood pressure in patients with depression and orthostatic hypotension induced by clomipramine. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 45: 241-251.
20. FLEMING T. *PDR for Herbal Medicines*, Medical Economics company, Montvale, NJ. 1998.
21. TYLER VE. *Herbs of Choice: The Therapeutic use of phytomedicinals*. Pharmaceutical Products Press, New York, NY. 1991.
22. SANDLER B, ARONSON P. Yohimbine-induced cutaneous drug eruption, progressive renal failure, and lupus-like syndrome. *Urology.* 1993; 41: 343-345.
23. LANDIS E, SHORE E. Yohimbine-induced bronchospasm. *Chest.* 1989; 96: 1424.
24. [AUTORI NON ELENCA TI]. Dangerous supplements: still at large. *Consum Rep.* 2004; 69: 12-17.
25. [AUTORI NON ELENCA TI]. Dietary supplement warning. *FDA Consum.* 2002; 36: 4.
26. FIRENZUOLI F. *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci*. Ed. Tecniche Nuove.
27. FUGH-BERMAN A. Herb-drug interactions. *Lancet.* 2000; 355: 134-138.
28. GEAR RW, GORDON NC, HELLER PH, PAUL S, MIASKOWSKY C, LEVINE JD. Enhancement of morphine analgesia by the alpha<sub>2</sub>-adrenergic antagonist yohimbine. *Neuroscience.* 1995; 66: 5-8.
29. JORDAN J, SHARMA AM. Potential for sibutramine-yohimbine interaction? *Lancet.* 2003; 361: 1826.
30. MUSSO NR, VERGASSAOL C, PJENDE A. Yohimbine effects on blood pressure and plasma catecholamines in human hypertension. *Am J Hypertens.* 1995; 8: 565-571.
31. CHARNEY DS, HENINGER GR. Alpha-2-adrenergic and opiate receptor blockade. Synergistic effects on anxiety in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1986; 43: 1037-1041.
32. PRICE LH, CHARNEY DS, HENINGER GR. Three cases of manic symptoms following yohimbine administration. *Am J Psychiatry.* 1984; 141:1267-1268.
33. FETROW CW, AVILA JR. *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. Springhouse Co, Springhouse, PA, 1999.
34. BETZ JM, WHITE KD, DER MARDEROSIAN AH. Gas chromatographic determination of yohimbine in commercial yohimbe products. *J AOAC Int.* 1995; 78: 1189-1194

# Rivea Corymbosa

(*Turbina corymbosa*)



**Nome:** *Rivea corymbosa*

**Famiglia:** *Convolvulaceae*

**Genere:** *Turbina Raf*

**Specie:** *Rivea corymbosa*

**Sinonimi:** *Christmasvine; Badoh o Ololiuqui (semi); Yerba de la Virgen.*

**Provenienza:** Messico

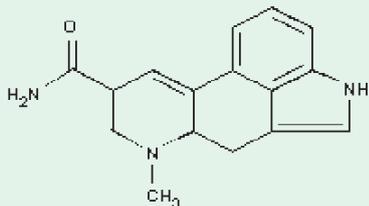
**Principio attivo:** L'Ergina (o Lisergamide o amide dell'acido lisergico LSA, 0,04%) è l'alcaloide principale psicoattivo (allucinogeno) contenuto nei semi della pianta. Altri alcaloidi presenti sono: l'isoergina che presenta un'attività molto inferiore al suo epimero, ergometrina,  $\alpha$ -idrossietilamide dell'acido lisergico,  $\alpha$ -idrossietilamide dell'acido isolisergico, elimoclavina, cianoclavina. L'ergina e l'isoergina sono anche presenti nei

semi di *Ipomea violacea* e *Argyria nervosa*.

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

La percentuale d'alcaloidi riscontrati nei semi di *Rivea corymbosa* varia dallo 0,02 allo 0,06%<sup>(1)</sup>.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



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

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

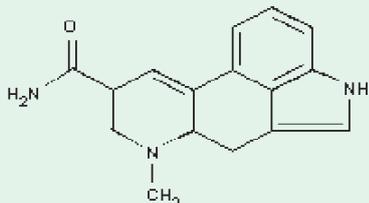
**Nome sistematico:** 9,10-dideidro-6-metilergolina-8- $\beta$ -carbrossiamide.

**Numero di registro CAS:** 478-94-4.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Isoergina.

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

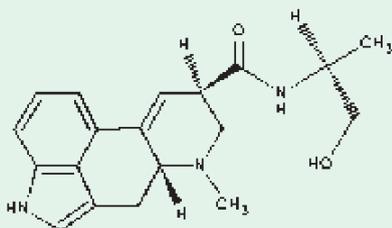
**Nome sistematico:** 9,10-dideidro-6-metil-ergolina-8-alfa-carbrossiamide.

**Numero di registro CAS:** 2889-26-1.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Ergometrina.

**Formula Molecolare:**  $C_{19}H_{23}N_3O_2$  (peso molecolare = 425,5).

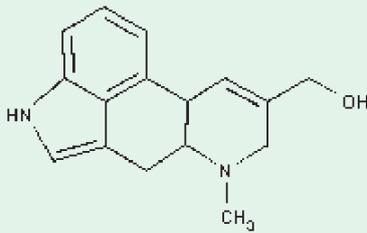
**Nome sistematico:** 9,10-dideidro-N-(2-idrossi-1-metiletil)-6-metil-8- $\beta$ -(S)-9-ergolina-8-carbrossiamide.

**Numero di registro CAS:** 60-79-7.

**Punto di fusione:** 162°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** solubile in acqua.



**Nome:** Elimoclavina.

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

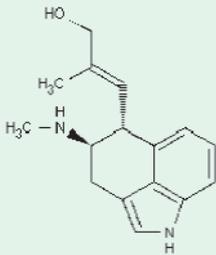
**Nome sistematico:** 8,9-Dideidro-6-metilergolina-8-metanolo.

**Numero di registro CAS:** 548-43-6.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Cianoclavina.

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

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

**Numero di registro CAS:** 2390-99-0.

**Punto di fusione:** 221°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.

## Uso storico

Proveniente dall'America tropicale, la pianta è stata identificata come appartenente alla famiglia delle "morning glory" solo in tempi relativamente recenti, sebbene il suo uso, tra i nativi americani, abbia una lunga tradizione. Ololiuqui è il nome azteco dei semi di *Rivea corymbosa*: essi contengono LSA ed hanno una storia lunga di uso nel Messico centrale. Secondo alcune fonti sembrerebbe aver avuto maggior importanza nella divinazione rispetto ai funghi allucinogeni quali il peyote. Inoltre, la pianta veniva utilizzata anche nella medicina tradizionale per curare la flautolenza, come rimedio per i tumori o il dolore. Oggi i semi vengono ancora utilizzati in alcune tribù (Zapotechi, Mazatechi, etc.) che vivono in completo isolamento tra le montagne più remote del Messico meridionale. Una eccellente revisione degli aspetti storici, botanici, etnologici degli Ololiuqui è stata fornita da Schultes nel 1941 nella sua monografia "A Contribution of our knowledge of *Rivea corymbosa*: the narcotic ololiuqui of the Aztecs"<sup>(2)</sup>. Nel 1959 Richard Schultes spedì dei campioni di una morning glory coltivata in Messico (la *Rivea corymbosa*, appunto) al dott. Albert Hofmann, lo scopritore dell'LSD (dietilamide dell'acido lisergico). Schultes aveva sentito dire che questi semi venivano usati dagli sciamani. Nel 1960, Hofmann analizzò i semi e ne dedusse che contenevano alcaloidi ergot-simili. Fu difficile per gli scienziati dell'epoca credere che Hofmann avesse ragione. Sino a quel momento, infatti, tali alcaloidi erano stati trovati solo in alcuni funghi. Hofmann tuttavia era nel giusto: i semi contenevano un'amide dell'acido D-lisergico, l'LSA.

## Uso attuale

I semi di *Rivea corymbosa*, così come di *Ipomea violacea* e *Argyreia nervosa* (Hawaiian baby woodrose), vengono oggi ricercati per la loro capacità di indurre effetti psicoattivi e soprattutto allucinogeni del tutto sovrapponibili a quelli dell'LSD, sebbene di minore intensità.

## Legislazione

In Italia, l'amide dell'acido D-lisergico è inserita in tabella I dell'elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'articolo 14 del DPR n.309/90. Diversamente né l'intera pianta, né le foglie e i semi sono presenti nella suddetta tabella.

L'ergina o amide dell'acido lisergico è una sostanza sottoposta a controllo negli Stati Uniti (Schedule III drug in the Controlled Substances Act) come depressore, e nella lista del U.S. Code of Federal Regulations in quanto possibile precursore dell'LSD.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

L'attività allucinogena dell'ergina (LSA) si esplica a partire dall'assunzione di 2-5 mg di principio attivo. 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 (AMP<sub>c</sub>)<sup>(3)</sup>. La scoperta degli alcaloidi dell'ergot nei semi di *Rivea corimbosa*, *Ipomea violacea* e *Argyria 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<sup>(4-6)</sup>. 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 della *Rivea corimbosa* sono prodotti dai semi di *Ipomea violacea* (Tliltlitzin) e dell'*Argyria nervosa*. Tali effetti, sebbene di minore entità, 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 µg/Kg presenta tre fasi distinte. La prima fase (0-10 minuti.), 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 ad opera del fegato<sup>(7)</sup>. 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 *Rivea corimbosa*) alle proprietà farmacotossicologiche della pianta.

#### Dati relativi alla tossicità acuta dell'ergina

Nell'uomo: TDLo dopo somministrazione orale: 14 µg/Kg<sup>(8)</sup>

Nel ratto e nel coniglio: LDL dopo somministrazione endovenosa: 2500 µg/Kg<sup>(8)</sup>

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.<sup>(9)</sup>

In letteratura viene riportato il caso di una psicosi tossica indotta dall'assunzione di semi di *Argyria nervosa* (pianta in cui i semi hanno gli stessi principi attivi della *Rivea corimbosa*) caratterizzata da allucinazioni, disturbi dell'orientamento, ansia ed agitazione psicomotoria<sup>(10)</sup>. 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<sup>(11)</sup>.

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 *Rivea corimbosa* 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<sup>(12,13)</sup>. La droga può pertanto aumentare il rischio di aborti spontanei.

## Interazioni farmacologiche

Non sono note interazioni dovute ad ingestione di *Rivea corimbosa* 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<sup>(14)</sup>. Ciò suggerisce la possibilità che in pazienti in terapia con farmaci antiretrovirali che assumono LSD o *Rivea corimbosa* 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 *Rivea corymbosa*** (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)<sup>(15-17)</sup>.

L'analisi viene eseguita su semi polverizzati di *Rivea corymbosa* 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 mm 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/minuto

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 Pharmaceuticals Ltd (Czech Republic). Poiché la LSA è inclusa nella Tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art.14 del DPR n. 309/90, il suo acquisto richiede autorizzazione ministeriale.

## CURVA DI CALIBRAZIONE

Non viene descritta la creazione della curva di calibrazione.

## RISULTATI

La percentuale d'alcaloidi riscontrati nei semi di *Rivea corymbosa* varia dallo 0,02 allo 0,06% (peso secco).

**Bibliografia generale**

1. DER MARDEROSIAN A, YOUNG HW. The distribution of indole alkaloids among certain species and varieties of *Ipomoea*, *Rivea* and *Convolvulus* (Convolvulaceae). *Llodia* 1966; 29: 35-42.
2. SCHULTES RE. "A Contribution to our Knowledge of *Rivea Corymbosa*: The Narcotic Ololiuqui of the Aztecs ", Botanical Museum, Harvard Univ., Cambridge, Mass., 1941.
3. LARSON BT, HARMON DL, PIPER EL, GRIFFIS LM, BUSH LP. Alkaloid binding and of D2 dopamine receptors in cell culture. *J Anim. Sci.* 1999; 77: 942-947.
4. HYLIN JW, WATSON DP. Ergoline alkaloids in tropical wood roses. *Science.* 1965; 148: 499-500.
5. TABER WA, HEACOCK RA, MAHON ME. Ergot-type alkaloids in vegetative tissue of *Rivea Corymbosa* (L.) Hall.f. *Phytochemistry.* 1963; 2: 99-101.
6. TABER WA, HEACOCK RA. Location of ergot alkaloid and fungi in the seed of *Rivea Corymbosa* (L.) Hall. f., "ololiuqui". *Can J Microbiol.* 1962; 8: 137-143.
7. MOUBARAK AS, PIPER EL, JOHNSON ZB, FLIEGER M. HPLC method for detection of ergotamine, ergosine, and ergine after intravenous injection of a single dose. *J Agric Food Chem.* 1996; 44: 146-148.
8. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
9. MILLER MD. Isolation and identification of lysergic acid amide and isolysergic acid amide as the principal ergoline alkaloids in *Argyria 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 *Argyria 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. MC GLOTHLIN 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/recombination 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 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 equi* 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.

# Salvia divinorum

(Magic Mint)



**Nome:** *Salvia divinorum*

**Famiglia:** Labiatae

**Genere:** *Salvia*

**Specie:** *Salvia divinorum* Epling & Jativa

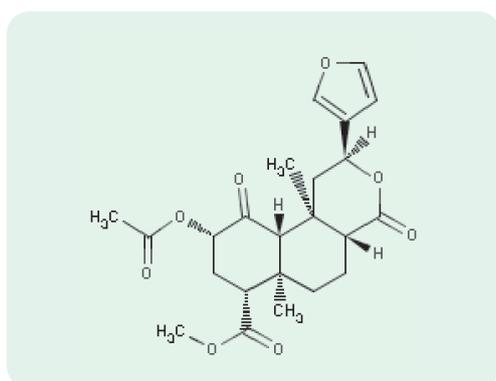
**Sinonimi:** Hojas de Maria, Yerba Maria, Hierba de la pastora, Ska Maria pastora, Magic Mint, Diviner's mint

**Provenienza:** Messico

**Principio attivo:** Salvinorina A, (altri principi determinati quali Salvinorina B-F sono farmacologicamente inattivi<sup>(1-4)</sup>).

La salvinorina A è la principale molecola farmacologicamente attiva della *Salvia divinorum*. La concentrazione di questo principio attivo può variare tra gli 0,89 ed i 3,7 mg/g di foglie (peso secco). La Salvinorina A è un neoclerodano diterpene (probabilmente l'unico terpenoide psicoattivo noto) chimicamente unico nel suo genere, rappresentando il solo agonista non azotato ad oggi conosciuto selettivo per i recettori oppioidi kappa. La Salvinorina A ha una struttura chimica differente rispetto a quella degli altri allucinogeni naturali (N,N-dimetiltriptamina, psilocibina, mescalina)<sup>(5,6)</sup>.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Salvinorina A.

**Formula Molecolare:** C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub> (peso molecolare = 432,5).

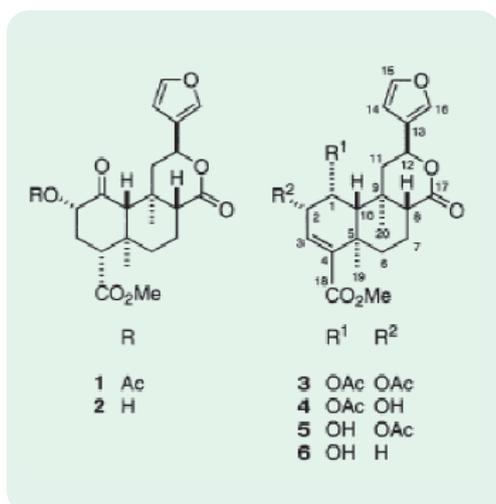
**Nome sistematico:** (2- $\alpha$ ,4- $\alpha$ ,6- $\beta$ ,7- $\beta$ ,9- $\beta$ ,10- $\alpha$ ,10- $\beta$ )-2H-nafto(2,1-c)piran-7-acido carbossilico,9-(acetilossi)-2-(3-furanyl)dodecaidro-6a,10b-dimetil-4,10-diosso-metilestere.

**Numero di registro CAS:** 83729-01-5.

**Punto di fusione:** 242-244°C.

**UVmax:** 238 nm.

**Solubilità:** la salvinorina A è solubile in alcol metilico, acetonitrile e cloroformio.



**Nome:** **(2)** Salvinorina B, C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub> (peso molecolare = 402,5), **(3)** Salvinorina C, C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub> (peso molecolare = 476,5), **(4)** Salvinorina D, C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub> (peso molecolare = 432,5), **(5)** Salvinorina E, C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub> (peso molecolare = 432,5), **(6)** Salvinorina F, C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> (peso molecolare = 374,5). Non esistono altri dati su queste sostanze isolate recentemente dalla pianta di *Salvia divinorum*.

## Uso storico

La *Salvia divinorum* è conosciuta ed utilizzata dagli sciamani delle popolazioni mazateche della regione di Oaxaca da molti secoli. I mazatechi ne conoscono le proprietà allucinogene e la utilizzano sia nelle iniziazioni sciamaniche, sia durante le cerimonie di guarigione. Colui che viene iniziato alle pratiche sciamaniche deve seguire un percorso che lo avvicina alle divinità, dapprima attraverso il consumo della salvia, poi attraverso il consumo dei semi della *Rivea corymbosa*, ed infine attraverso il consumo dei funghi allucinogeni. Gli indiani mazatechi attribuiscono alla *Salvia* nomi che ricordano il suo legame con la Vergine Maria (Ska Maria Pastora, hojas de Maria, Yerba Maria), della quale la pianta viene ritenuta essere l'incarnazione<sup>(7)</sup>. Tradizionalmente in Messico vengono utilizzate le foglie fresche che vengono masticate in un luogo buio e silenzioso fino a quando si manifestano le visioni: allora lo sciamano-guaritore è in grado di scoprire, mediante il contatto con il soprannaturale, le cause delle malattie, di predire il futuro, di rispondere ad importanti questioni (scoprire i colpevoli di crimini o semplicemente ritrovare oggetti smarriti). La *Salvia divinorum* è inoltre utilizzata per il trattamento di numerose patologie, quali cefalea, reumatismi, gonfiore addominale, diarrea<sup>(8-10)</sup>.

## Uso attuale

Venduta fino al 2005 (anno in cui fu inserita nella tabella I di cui all'art.14 del DPR n.309/90) negli "smart shop", la *Salvia divinorum* viene consumata in diversi modi: le foglie fresche possono essere masticate o utilizzate per preparare un te; le foglie essiccate possono essere masticate o fumate<sup>(11)</sup>. Alcuni studi propongono un'estrazione liquida del principio attivo (in isopropanolo) per ottenere una tintura madre di grande potenza ed efficacia (in quest'ultimo caso la Salvinorina A può essere vaporizzata ed inalata)<sup>(12)</sup>.

## Legislazione

Con il Decreto Ministeriale n.11 del gennaio 2005, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n.54 del 7 marzo 2005, l'Italia ha provveduto ad inserire la *Salvia divinorum* e la Salvinorina A, nell'elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope, in tabella I di cui all'articolo 14 del DPR n.309/90<sup>(13)</sup>. Attualmente, in molti stati dell'Europa, America ed Asia l'utilizzo della *Salvia Divinorum* non è vietato poiché nè l'intera pianta nè alcuna parte dei suoi costituenti sono inserite nell'elenco delle sostanze sottoposte a controllo. In particolare, gli Stati Uniti consentono la detenzione e la commercializzazione della *Salvia* (ad eccezione della Louisiana e di una città nel Missouri, St. Peter); in Europa, l'utilizzo della *Salvia* è proibito in Danimarca, Finlandia, Spagna e Belgio. È inoltre proibita in Australia e nella Corea del Sud<sup>(11)</sup>.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

Gli effetti allucinogeni della *Salvia divinorum* sono da attribuire alla Salvinorina A, il principale costituente della pianta, identificato da Ortega ed isolato da Valdes nei primi anni '80<sup>(1,14)</sup>. La potenza farmacologica della Salvinorina A può essere paragonata a quella degli allucinogeni sintetici LSD (dietilamide dell'acido lisergico) e DOB (4-bromo-2,5-dimetossifenilisopropilamina), rispetto ai quali si differenzia per un diverso meccanismo d'azione<sup>(5)</sup>. Il composto infatti è un potente agonista dei recettori kappa (k) per gli oppioidi, la cui stimolazione sembra essere correlata agli effetti psicotropi associati al consumo di estratti di *Salvia divinorum*. Inoltre studi effettuati sia *in vitro* che *in vivo* hanno dimostrato che la Salvinorina A non ha alcuna affinità per i recettori serotoninergici 5-HT<sub>2A</sub>, che rappresentano invece il principale target molecolare degli allucinogeni classici (LSD, N,N-dimetiltriptamina, psilocibina, mescalina). In aggiunta, è stata anche dimostrata la totale mancanza di affinità della Salvinorina A nei confronti di altri bersagli molecolari quali recettori accoppiati a proteine G, trasportatori e canali ionici<sup>(15,16)</sup>. La somministrazione per via inalatoria di 200 - 500 µg di Salvinorina A pura causa la comparsa di allucinazioni; gli effetti insorgono dopo circa 30 secondi dall'inalazione, raggiungono una fase di plateau in 5 - 10 minuti e scompaiono dopo 20 - 30 minuti.

Il quantitativo di principio attivo presente nelle foglie varia tra 0,89 e 3,7 mg/g di peso secco. In genere queste concentrazioni, contenute in 1 g di foglie, sono sufficienti a indurre effetti psicoattivi<sup>(6)</sup>.

Nella medicina popolare, assunta a bassi dosaggi (4-5 paia di foglie fresche o essiccate), la *Salvia divinorum* è stata utilizzata come tonico (per combattere la fatica) e come forma di panacea, vero e proprio medicamento al quale sono state attribuite proprietà magiche. Gli infusi di più grandi quantità della pianta (20-60 paia di foglie fresche) invece, agiscono da allucinogeni<sup>(10)</sup>.

Le allucinazioni sono solitamente visive, uditive e tattili e comportano visioni di superfici bidimensionali, ritorno a luoghi del passato (soprattutto dell'infanzia), sensazioni di movimento (di essere tirati o torti da una qualche forza sconosciuta), sensazioni di perdita del corpo o della propria identità, risa isteriche e incontrollabili e distorsioni della percezione della realtà (sensazioni di trovarsi in più luoghi nello stesso istante)<sup>(7)</sup>.

Gli estratti di *Salvia divinorum* sembrano possedere anche proprietà antidepressive. Questo effetto pare trovare conferma dalla osservazione che gli agonisti selettivi del recettore k per gli oppioidi possono esercitare effetti antidepressivi. In letteratura viene riportato il caso di una ragazza di 26 anni affetta da depressione nella quale è stata osservata una remissione dei sintomi depressivi in seguito all'assunzione di *Salvia divinorum*<sup>(17)</sup>.

Un'altra potenziale applicazione terapeutica della Salvinorina A potrebbe riguardare il trattamento di patologie caratterizzate da disturbi della percezione, quali schizofrenia, disturbi bipolari e malattia di Alzheimer<sup>(5,15)</sup>.

Infine, uno studio recente ha dimostrato che la somministrazione di estratti standardizzati di *Salvia divinorum* nel porcellino d'india esercitano a livello dell'ileo un effetto inibitorio sulla trasmissione colinergica enterica. Alla base di questo effetto farmacologico sembra esserci l'attivazione da parte della salvinorina A dei recettori k pregiunzionali. Gli agonisti dei recettori oppioidi infatti inibiscono il rilascio di acetilcolina da parte dei neuroni del plesso mioenterico attenuando così le contrazioni della muscolatura liscia longitudinale. I risultati ottenuti in questo studio forniscono una base razionale all'uso tradizionale della pianta nel trattamento della diarrea<sup>(18)</sup>.

### Tossicità

Non sono noti dati sulla tossicità della *Salvia divinorum* sull'uomo o nell'animale da laboratorio.

### Effetti avversi

Non esistono ad oggi studi scientifici che riportino effetti indesiderati conseguenti all'uso della *Salvia divinorum*. Esiste comunque un "Information Bulletin" sulla pianta edito dal Dipartimento di Giustizia degli Stati Uniti<sup>(19)</sup>, nel quale si trovano elencati gli effetti avversi conseguenti all'uso prolungato dei suoi estratti. Tali effetti comprendono: depressione, schizofrenia e flashback negativi (effetti simili a quelli riportati per l'LSD). Questo stesso bollettino informa inoltre che produzione, distribuzione e abuso della *Salvia divinorum* o della Salvinorina A non sono perseguiti negli Stati Uniti, sebbene ci sia una volontà da parte del Congresso di includere la pianta ed il suo principio attivo nel "Controlled Substance Act".

Sono stati anche riportati fenomeni, soggettivi e non, quali: nausea, incoordinazione motoria, vertigini, riduzione della frequenza cardiaca e sensazioni di freddo.

Sotto effetto della salvia è possibile incorrere in una serie di rischi correlati ad una alterazione della percezione dell'ambiente circostante (può essere per esempio rischioso stare vicini alle finestre). Mescolare la *Salvia divinorum* con altre sostanze ne rende imprevedibili gli effetti.

### Interazioni farmacologiche

Non sono state finora riportate possibili interazioni farmacologiche.

### Effetti in gravidanza

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

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA SALVINORINA A NELLE FOGLIE DI *Salvia divinorum*** (tratto da: PICHINI S, ABANADES S, FARRE' M, PELLEGRINI M, MARCHEI E, PACIFICI R, DE LA TORRE R, ZUCCARO P. Quantification of the plant-derived hallucinogen Salvinorin A in conventional and non conventional biological fluids by gas chromatography/mass spectrometry after *Salvia divinorum* smoking. Rapid Commun Mass Spectrom. 2005; 19: 1649- 1656)<sup>(20)</sup>.

L'analisi viene eseguita su foglie essiccate di *Salvia divinorum* e su matrici biologiche di consumatori di *Salvia divinorum* mediante gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa

## **Estrazione del campione**

100 mg di foglie essiccate vengono finemente triturate mediante mulino a palle. Alla polvere ottenuta si aggiungono 20 µg di 17- $\alpha$ - metiltestosterone 10 µg/ml quale standard interno, quindi 1,5 ml di una soluzione di cloroformio - isopropanolo (90:10, v/v). La soluzione viene agitata mediante vortex e centrifugata per 10 minuti in una centrifuga da banco a 2500 rpm. Il procedimento di estrazione in cloroformio - isopropanolo viene ripetuto per due volte.

La fase organica raccolta si trasferisce in un tubo di vetro e viene portata a secco sotto flusso di azoto. L'essiccato così formato, si riprende con 100 µl di acetato di etile. Il campione viene iniettato in un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa.

## **Condizioni strumentali**

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

Temperatura Iniettore: 260°C

Gas: Elio alla pressione di 11,60 psi

Modalità di iniezione: Split 15:1

Programmata di temperatura: 70°C per tre minuti, 70 - 300°C a 30°C/minuto.

Viene iniettato 1 µl di campione estratto, in modalità di rilevazione in scansione totale per stabilire i tempi di ritenzione della Salvinorina A e dello standard interno ed identificare gli ioni caratteristici delle molecole in esame.

## **Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate**

*Salvinorina A*: 16,6 minuti

*17 $\alpha$ . metiltestosterone* (standard interno): 12,9 minuti

## **Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate**

*Salvinorina A*: m/z 91, 161, 229, 302

*17 $\alpha$ . metiltestosterone* (standard interno): m/z : 94, 273, 432

## **Standard**

La Salvinorina A e il 17- $\alpha$ - metiltestosterone utilizzati per le analisi sono stati acquistati presso la ditta Sigma Aldrich (Milano - Italia).

Poichè dal 7 marzo 2005 con il Decreto Ministeriale n.11 del gennaio 2005, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n.54 del 7 marzo 2005 la Salvinorina A è stata inclusa nella tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art. 14 del DPR n.309/90, il suo acquisto richiede autorizzazione ministeriale.

## **CURVA DI CALIBRAZIONE**

Le soluzioni standard degli analiti (1 mg/ml) vengono preparate in alcol metilico. Le soluzioni standard di lavoro alle concentrazioni di 100, 10 e 1 µg/mg sono preparate diluendo le soluzioni madri e conservandole a -20°C fino al momento dell'analisi. Lo standard interno viene usato ad una concentrazione di 10 µg/mg . Gli standard di calibrazione con concentrazioni di 0,015-5 µg/mg vengono preparati quotidianamente aggiungendo le soluzioni metanoliche a concentrazione nota a campioni di foglie essiccate precedentemente testati come drug-free. I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 4,25 µg/mg (controllo alto) 2 µg/mg (controllo medio) e 0,024 µg/mg (controllo basso) vengono preparati aggiungendo le soluzioni metanoliche a campioni di foglie essiccate precedentemente testati come drug-free. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

L'analisi quantitativa è stata effettuata comparando i picchi identificati dallo ione m/z 432 per la Salvinorina A e 302 per lo standard interno.

## RISULTATI

L'analisi delle foglie essiccate in reperti giunti presso l'Istituto Superiore di Sanità, con la metodologia sopra riportata ha evidenziato una quantità di principio attivo pari a circa 7,7 mg/g di foglie essiccate

## ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA SALVINORINA A SU MATRICI BIOLOGICHE

### Estrazione del campione

Ad 1ml di urina, saliva, plasma e ad un tamponcino di cotone con il sudore raccolto sulla fronte di un consumatore di *Salvia divinorum* si aggiungono 0,5 µg di 17- $\alpha$ -metiltestosterone (10mg/ml) quale standard interno. Successivamente si aggiungono 1,5 ml di una soluzione formata cloroformio/isopropanolo (90:10, v/v). La soluzione viene agitata mediante vortex e centrifugata per 10 minuti in una centrifuga da banco a 2500 r.p.m. Il procedimento di estrazione in cloroformio - isopropanolo viene ripetuto per due volte.

La fase organica estratta si trasferisce in un tubo di vetro, e viene portata a secco sotto flusso di Azoto. L'essiccato così formato, si riprende con 100 µl di etilacetato.

### Condizioni strumentali

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

Temperatura Iniettore: 260°C

Gas: Elio alla pressione di 11,6 psi

Modalità di iniezione: Split: 15:1

Programmata di temperatura: 70°C per tre minuti, 70 - 300°C a 30°C/minuti.

È stato iniettato 1 µl di campione estratto, in modalità di rilevazione in scansione totale per stabilire i tempi di ritenzione della Salvinorina A e dello standard interno ed identificare gli ioni caratteristici delle molecole in esame.

### Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

*Salvinorina A*: 16,6 minuti

*17 $\alpha$ . metiltestosterone (Standard interno)*: 12,9 minuti

### Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

*Salvinorina A*: m/z 91, 161, 229, 302

*17 $\alpha$ . metiltestosterone (Standard interno)*: m/z 94, 273, 432

### Standards

La Salvinorina A e il 17- $\alpha$ - metiltestosterone utilizzati per le analisi sono stati acquistati presso la ditta Sigma Aldrich (Milano - Italia).

Poichè dal 7 marzo 2005 con il Decreto Ministeriale n.11 del gennaio 2005, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n.54 del 7 marzo 2005 la Salvinorina A è stata inclusa nella Tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art. 14 della legge n.309/90, il suo acquisto richiede autorizzazione ministeriale.

## CURVA DI CALIBRAZIONE IN MATRICI BIOLOGICHE

Le soluzioni standard degli analiti (1 mg/ml) vengono preparate in alcol metilico. Le soluzioni standard di lavoro alle concentrazioni di 100, 10 e 1 µg/ml sono preparate diluendo le soluzioni madri e conservandole a -20°C fino al momento dell'analisi. Lo standard interno viene usato ad una concentrazione di 10 µg/ml. Gli standard di calibrazione con concentrazioni di 0,015-5 µg/ml vengono preparati quotidianamente aggiungendo le soluzioni metanoliche a concentrazione nota a campioni di urine,

plasma, saliva e sudore precedentemente testati come drug-free. I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 4,25 µg/ml (controllo alto) 2 µg/ml (controllo medio) e 0,024 µg/ml (controllo basso) vengono preparati aggiungendo le soluzioni metanoliche alle matrici biologiche precedentemente testate come drug-free. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

L'analisi quantitativa è stata effettuata comparando i picchi identificati dallo ione m/z 432 per la Salvinorina A e 302 per lo standard interno.

## RISULTATI

La metodologia sopra riportata è stata utilizzata per rilevare e quantificare la salvinorina A in soggetti che hanno fumato foglie essiccate di *Salvia divinorum* assumendo un quantitativo di salvinorina A pari a 0,58 mg. Nella saliva raccolta dopo circa 1 ora dalla somministrazione la concentrazione di salvinorina A andava da un minimo di 11,1 ad un massimo di 25 ng/ml mentre nelle urine la quantità di principio attivo oscillava da una minimo di 2,4 ad un massimo di 10,9 ng/ml. Non è stata rivelata la presenza di Salvinorina A nel sudore dei soggetti in esame

## Bibliografia generale

1. VALDES III LJ, BUTLER WM, HATFIELD GM, PAUL AG, KOREEDA M. Divinorin A, a psychotropic terpenoid, and divinorin B from allucinogenic Mexican mint, *Salvia divinorum*. *J Org Chem*. 1984; 49: 4716-4720.
2. MUNRO TA, RIZZACASA MA. Salvinorins D-F, new neoclerodane diterpenoids from *Salvia divinorum*, and an improved method for the isolation of salvinorin A. *J Nat Prod*. 2003; 66: 703-705.
3. BIGHAM AK, MUNRO TA, RIZZACASA MA, ROBINS-BROWNE RM. Divinatorins A-C, new clerodane diterpenoids from the controlled sage *Salvia divinorum*. *J Nat Prod*. 2003; 66: 1242-1244.
4. VALDES III LJ, CHANG HM, VISGER DC, KOREEDA M. Salvinorin C, a new neoclerodane diterpene from bioactive fraction of the hallucinogenic Mexican mint *Salvia divinorum*. *Org Lett*. 2001; 3: 3935-3937.
5. SHEFFLER DJ, ROTH BL. Salvinorin A: the "magic mint" hallucinogen finds a molecular target in the kappa opioid receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2003; 24: 107-109.
6. GRUBER JW, SIEBERT DJ, DER MARDEROSIAN AH, HOCK RS. High performance liquid chromatographic quantification of Salvinorin A from tissues of *Salvia divinorum* Epling & Jativa-M. *Phytochem Anal*. 1999; 10: 22-25.
7. VALDES III LJ, DIAZ JL, PAUL AG. Ethnopharmacology of Ska Maria Pastora (*Salvia divinorum* , Epling & Jativa-M). *J Ethnopharmacol*. 1983; 7: 287-312.
8. EPLING C, JATIVA M. A new species of *Salvia* from Mexico. *Bot Mus Leafl Harv Univ*. 1962; 20: 75-76.
9. WASSON RG. A new Mexican psychotropic drug from the mint family. *Bot Mus Leafl Harv Univ*. 1962; 20: 77-84.
10. VALDES LJ, HATFIELD GM, KOREEDA M, PAUL AG. Studies of *Salvia divinorum* (Lamiaceae), an hallucinogenic mint from the Sierra Mazateca in Oaxaca, Central Mexico. *Econ Bot*. 1987; 41: 283-291.
11. [www.sagewisdom.org](http://www.sagewisdom.org)
12. [www.erowid.org/plants/salvia/salvia\\_extraction4.shtml](http://www.erowid.org/plants/salvia/salvia_extraction4.shtml)
13. [www.ministerosalute.it/imgs/C\\_17\\_normativa\\_484\\_allegato.pdf](http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_484_allegato.pdf)
14. ORTEGA A, BLOUNT JF, MANCHARD PS. Salvinorin, a new trans-neoclerodane diterpene from *Salvia divinorum* (Labiatae). *J Chem Soc., Perkin Trans. I*. 1982: 2505-2508.
15. ROTH BL, BANER K, WESTKAEMPER R, SIEBERT D, RICE KC, STEINBERG S, ERNSBERGER P, ROTHMAN RB. Salvinorin A: A Potent Naturally Occurring Nonnitrogenous Kappa Opioid Selective Agonist. *Pro Natl Acad Sci*. 2002; 99: 11934-11939.
16. GOODMAN AND GILMAN'S – The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Medical Publishing Division. Tenth Edition 2001: pg. 638.
17. HANES KR. Antidepressant effects of the herb *Salvia divinorum*: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21: 634-635.
18. CAPASSO R, BORRELLI F, CAPASSO F, SIEBERT DJ, STEWART DJ, ZJAWIONY JK, IZZO AA. The hallucinogenic herb *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A inhibit enteric cholinergic transmission in the guinea-pig ileum. *Neurogastroenterol Motil*. 2006; 18: 69-75.
19. [www.usdoj.gov](http://www.usdoj.gov)
20. PICHINI S, ABANADES S, FARRE' M, PELLEGRINI M, MARCHEI E, PACIFICI R, DE LA TORRE R, ZUCCARO P. Quantification of the plant-derived hallucinogen Salvinorin A in conventional and non conventional biological fluids by gas chromatography/mass spectrometry after *Salvia divinorum* smoking. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2005; 19: 1649-1656.

# Sceletium tortuosum

(kanna)



**Nome:** *Sceletium tortuosum*

**Famiglia:** *Mesembryanthemaceae/Aizoaceae*

**Genere:** *Sceletium*

**Specie:** *Sceletium tortuosum*

**Sinonimi:** kanna, channa

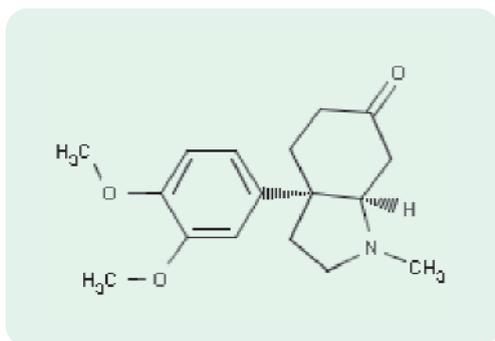
**Provenienza:** Repubblica Sudafricana, nelle province ad Est ed Ovest del Capo

**Principio attivo:** Principio attivo: mesembrina, mesembrenone, 4'-O-demetilmesembrenolo, tortuosamina<sup>(1)</sup>.

Lo *Sceletium tortuosum* contiene alcaloidi in percentuale pari al 1-1,5%. La mesembrina risulta essere l'alcaloide principale (0,3 e 0,86% rispettivamente nelle foglie e nel fusto)<sup>(2)</sup>. Sono altresì presenti il mesembrenone ed il 4'-O-demetilmesembrenolo. La tortuosamina, anch'essa isolata dallo *Sceletium*, ha la medesima struttura molecolare della mesembrina: la differenza tra le due molecole è legata al fatto che la tortuosamina ha l'anello pirrolico aperto. I principi attivi sono contenuti nelle parti aeree della pianta.

Il contenuto di mesembrina e di 4'-O-demetilmesembrenolo diminuisce durante le fasi di preparazione della poltiglia vegetale della pianta secondo il metodo tradizionale (vedi uso storico); il mesembrone invece, a seguito del medesimo trattamento, subisce un incremento di concentrazione. Si pensa inoltre che questo metodo di preparazione possa facilitare la degradazione microbica o la sublimazione degli ossalati contenuti in elevata percentuale nella pianta (3,6-5%), rendendone più gradevole il gusto<sup>(1)</sup>.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Mesembrina.

**Formula Molecolare:** C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> (peso molecolare = 289,4).

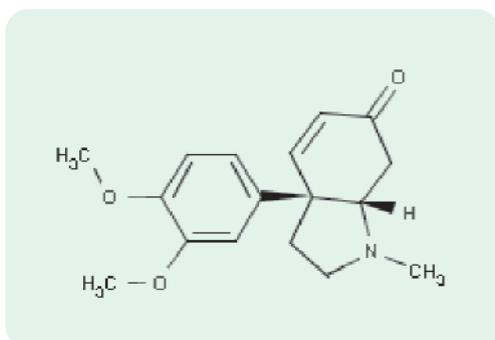
**Nome sistematico:** 3a-(3,4-dimetossifenil)octaidro-1-metil-6H-indol-6-one.

**Numero di registro CAS:** 468-53-1.

**Punto di fusione:** La mesembrina bolle senza fusione a 186-190°C, il suo cloridrato fonde a 179-181°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** solubile in alcol, cloroformio, acetone.



**Nome:** Mesembrenone.

**Formula Molecolare:** C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> (peso molecolare = 287,4).

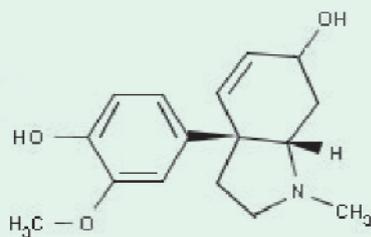
**Nome sistematico:** 3a-(3,4-dimetossifenil)-1-metil-3,4,5,6,7,7a-esaidro-2H-indol-6-one.

**Numero di registro CAS:** Non è presente.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** 4'-O-demetilmesebrenolo.

**Formula Molecolare:**  $C_{16}H_{21}O_3$  (peso molecolare = 275,4).

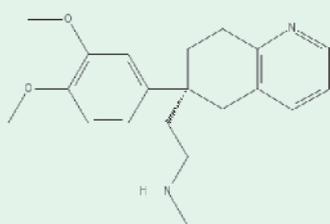
**Nome sistematico:** 3a-(3-metossi 4-idrossifenil)-1,2,3,3a,7,7a-esaidro-1-metil-6H-indol-6-one.

**Numero di registro CAS:** non è presente.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Tortuosamina.

**Formula Molecolare:**  $C_{20}H_{26}N_2O_2$  (peso molecolare = 326,4).

**Nome sistematico:** 2-[6-(3,4-dimetossifenil)-7,8-diidro-5H-quinolin-6-il]-N-metil-etanamina.

**Numero di registro CAS:** Non è presente.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.

## Uso storico

Gli usi tradizionali della materia vegetale secca (preparata per essere masticata, fumata, o usata come un tabacco da fiuto) hanno incluso la soppressione la fame e la sete, la sedazione e dell'aumento di umore. L'uso tradizionale si fa risalire agli ottentotti, popolazione sudafricana, inizialmente stanziata a nord del fiume Orange in gran parte sterminata dai Boeri nel sec. XVIII. Gli ottentotti chiamavano la pianta "kanna" ma con l'arrivo dei Boeri Olandesi il nome si trasformò in "kaugood di kauwgoed" (beni da masticare). I gruppi nativi Sudafricani utilizzavano le parti aeree dello *Sceletium* per preparare il "kaugood", una poltiglia vegetale che veniva masticata ripetutamente per estrarne il succo che veniva poi ingerito. Il kaugood, preparato raccogliendo e sminuzzando lo *Sceletium* mediante delle pietre, veniva lasciato "fermentare" in contenitori chiusi per diversi giorni prima di essere consumato. Alcuni autori riportano come il kaugood venisse talvolta assunto come te oppure fumato assieme alle foglie di *Cannabis sativa*. Ci sono racconti riportati sino ai giorni nostri e relativi agli ottentotti, dai quali si deduce che questo popolo, più di due secoli fa, masticava proprio lo *Sceletium*. Si riporta infatti che, sotto gli effetti dello *Sceletium* si potesse osservare in questa gente: «...un risveglio dei loro spiriti selvaggi, i loro occhi scintillavano e le loro facce mostravano riso e gaiezza. Apparivano migliaia di idee deliziose, ed una piacevole baldoria che gli permetteva di divertirsi con semplici gesti. Prendendone in eccesso perdevano la coscienza e cadevano in un terribile delirio...»<sup>(2)</sup>. In realtà in epoche successive non è stato più riportato l'uso narcotico/allucinogeno di questa pianta.

## Uso attuale

Oggi lo *Sceletium tortuosum* viene commercializzato su siti internet sottoforma di tavolette o capsule, e viene consigliato per il trattamento degli stati d'ansia e dell'umore depresso, come supporto per la cessazione dal fumo, nel caso di deficit dell'attenzione, come aiuto nelle fasi di intenso studio. La dose tipica consigliata varia tra i 50 ed i 100 mg una o due volte al giorno, sebbene sui medesimi siti venga riportato un dosaggio che può arrivare sino a 200 mg due volte al giorno (se assunto sotto la supervisione di un medico). Se sniffato, 20 mg già producono effetti sostanziali. Vengono propagandati effetti quali: stimolante dell'umore e del senso di vicinanza agli altri, sebbene a dosi "consistenti" (che però non sono definite quantitativamente) possa dare delirio. La combinazione con l'alcol e la cannabis produce effetti soggettivi allucinatori intensi.

## Legislazione

In Italia nè la mesembrina, nè il mesembrenone, il -O-demetilmesebrenolo o la tortuosamina, nè l'intera pianta o parti di essa sono inseriti nella tabella I di cui all'art.14 del DPR n. 309/90.

In Europa non esistono restrizioni legali a carico dello *Sceletium tortuosum* o dei suoi principi attivi. La detenzione, il commercio e la coltivazione dello *Sceletium tortuosum* sono legali negli Stati Uniti, sebbene non sia stato approvato il suo utilizzo in ambito alimentare.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

Esistono pochissimi studi relativi agli effetti farmacologici e tossicologici dello *Sceletium tortuosum* o dei suoi principi attivi. La mesembrina, nota per i suoi effetti a livello del sistema nervoso centrale, è un inibitore del reuptake della serotonina e, a dosi specifiche, ha effetti antidepressivi, blandamente sedativi e ansiolitici. La mesembrina potrebbe pertanto essere utilizzata per il trattamento della depressione lieve o moderata, di disordini psicologici o psichiatrici caratterizzati da ansia, della dipendenza da alcool o da sostanze stupefacenti, per la bulimia nervosa o per disturbi ossessivo compulsivi.

L'attività inibitoria è stata osservata anche a livello dei recettori dopaminergici, adrenergici e nicotinici, il che giustificherebbe l'uso tradizionale dello *Sceletium tortuosum* tra i nativi sudafricani come ansiolitico.

Sia il "kougoed" sia gli alcaloidi dello *Sceletium tortuosum* non possiedono attività allucinogena ma piuttosto narcotico-ansiolitica<sup>(2)</sup>.

Il mesembrenone ha mostrato attività antitumorale *in vitro* nei confronti della linea cellulare tumorale umana Molt 4<sup>(3)</sup>.

Infine, non esistono studi riguardanti gli effetti farmacologici della tortuosamina sia sull'animale da laboratorio che sull'uomo.

## Tossicità

Non sono noti dati relativi alla tossicità acuta per quanto riguarda i principi attivi dello *Sceletium tortuosum*.

## Effetti avversi

Gli effetti avversi associati all'uso dello *Sceletium tortuosum* comprendono mal di testa, apatia, perdita dell'appetito e depressione<sup>(2)</sup>.

Inoltre, dal punto di vista teorico è possibile che la mesembrina, attraverso la inibizione della ricaptazione della serotonina, possa determinarne un incremento tale da far insorgere una sindrome serotoninergica potenzialmente fatale. Tale sindrome si manifesta con disturbi comportamentali (stato confusionale con ipomania e agitazione), disfunzioni del sistema nervoso autonomo (diarrea, brividi, febbre, sudorazione, alterazioni della pressione arteriosa, nausea, vomito) e alterazioni delle funzioni neuromuscolari (mioclonie, iperriflessia, tremore e difficoltà a coordinare i movimenti)<sup>(4)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

La mesembrina essendo un inibitore del reuptake della serotonina, può interagire con gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o con gli inibitori delle monoamminossidasi (MAO). L'uso dello *Sceletium tortuosum* dovrebbe pertanto essere evitato in caso di terapie con tali farmaci. Inoltre, lo *Sceletium tortuosum* può interagire anche con piante la cui assunzione determina effetti farmacologici simili quali: Ruta siriana (*Peganum harmala*), Ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*), Passiflora (*Passiflora incarnata*), Yohimbe (*Corynanthe Yohimbe*) oltre che con alcuni antidepressivi.

Alcuni consumatori hanno riferito un effetto sinergico tra *Sceletium tortuosum* e alcool o *Cannabis sativa*. In particolare in letteratura si riporta il caso di un poliassuntore che ha sperimentato un episodio di flashback traumatico in seguito all'assunzione concomitante di alcool, *Cannabis* e *Sceletium*<sup>(2)</sup>.

## Effetti in gravidanza

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

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DI MESEMBRINA, MESEMBRENONE E 4'-O-DEMETILMESEMBRENOLO NELLA PIANTA DI *Sceletium tortuosum*** (tratto da SMITH MT, FIELD CR, CROUCH NR, HIRST M. The distribution of mesembrine alkaloids in selected taxa of the mesembryanthemaceae and their modification in the *Sceletium* derived "kougoed". Pharm Biol. 1998; 36: 173-179)<sup>(5)</sup>.

L'analisi viene eseguita su estratto secco di pianta di *Sceletium tortuosum* mediante gas cromatografo accoppiato allo spettrometro di massa.

### **Estrazione del campione**

Si pesano 25 g di materiale secco e si estraggono con 200 ml di alcol etilico al 95% in apparecchio di Soxhlet. L'estratto etanologico viene evaporato e ripreso con 20 ml 2M acido cloridrico. La soluzione acida viene lavata tre volte con etere dietilico per un totale di 150 ml per rimuovere eventuali grassi e pigmenti. La soluzione acida restante viene estratta con colonna Extrelut da 60 ml. Si lava la colonna con 40 ml diclorometano-isopropanolo (85:15, v/v), si basifica la colonna con ammoniaca gassosa e quindi si eluisce con 40 ml diclorometano-isopropanolo (85:15 v/v). L'eluato viene ridotto al volume di 2 ml e quindi sottoposto ad una ulteriore estrazione in fase solida su colonna di silice, condizionata con diclorometano. Gli alcaloidi vengono eluiti con 6 eluizioni da 35 ml l'una di solventi a polarità crescente: diclorometano, acetato d'etile, acetone, acetonitrile, alcol metilico ed acido acetico. L'eluato totale viene concentrato al volume di 2 ml ed un campione da 1µl viene iniettato in un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa.

### **Condizioni strumentali**

Colonna capillare: DB5 (0,25 mm x 30 m x 0,25 µm)

Temperatura iniettore: 350°C

Gas: elio alla pressione di 11,6 psi

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 230°C-260°C a 1 C°/min

### **Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate**

mesembrina: 12 minuti

mesembrenone: 12,5 minuti

4'-O-mesembrenolo: 11,5 minuti

### **Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate**

mesembrina: m/z 289, 219, 204

mesembrenone: m/z 287, 219, 70

4'-O-mesembrenolo: m/z 275, 218, 204

### **Standard**

Gli standard utilizzati per le analisi sono stati estratti dalla pianta mediante cromatografia su strato sottile

## **CURVA DI CALIBRAZIONE**

Non viene descritta la creazione della curva di calibrazione.

## **RISULTATI**

Lo *Sceletium tortuosum* contiene alcaloidi in percentuale pari al 1-1,5 %. La mesembrina risulta essere l'alcaloide principale (0,3 e 0,86% rispettivamente nelle foglie e nel fusto).

### **Bibliografia generale**

1. www.plantzafrica.com/medmonographs/scelettort.pdf
2. SMITH MT, CROUCH NR, GERICKE N, HIRST M. Psychoactive constituents of the genus *Sceletium* N.E.Br and other Mesembryanthemaceae: a review. J Ethnopharmacol. 1996; 50: 119-130.
3. VENIGER B, ITALIANO L, BECK JP, BASTIDA J, BERGONON S, CODINA C, LOBSTEIN A, ANTON R. Cytotoxic activity of Amaryllidaceae alkaloids. Planta med. 1995; 61: 77-79.
4. LEJOYEUX M, ADES J, ROUILLON F. Serotonin syndrome: incidence, symptoms and treatment. CNS Drugs. 1994; 2: 132-143.
5. SMITH MT, FIELD CR, CROUCH NR, HIRST M. The distribution of mesembrine alkaloids in selected taxa of the mesembryanthemaceae and their modification in the *Sceletium* derived "kougoed". Pharm Biol. 1998; 36: 173-179.

# Sida cordifolia



**Nome:** *Sida cordifolia*

**Genere:** *Sida* L

**Specie:** *Sida cordifolia* L

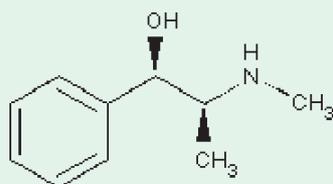
**Sinonimi:** Ilima; Malva bianca; Country mallow, bala, pinellia

**Provenienza:** India

**Principio attivo:** Efedrina, (nell'estratto della pianta: 0,8% a 1,2% di alcaloide) pseudoefedrina, amine simpaticomimetiche (vasicinone e vasicina)<sup>(1)</sup>. I principi attivi sopra elencati sono presenti nei semi, nelle foglie e nelle radici.

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

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Efedrina.

**Formula Molecolare:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO (peso molecolare = 165,2).

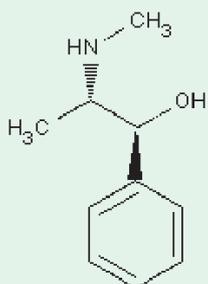
**Nome sistematico:** α-(1-(metilamino) etil benzene metanolo.

**Numero di registro CAS:** 299-42-3.

**Punto di fusione:** 38°C.

**UVmax:** 251nm.

**Solubilità:** solubile in acqua, alcool, cloroformio, etere, glicerolo e paraffina liquida.



**Nome:** Pseudoefedrina.

**Formula Molecolare:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO (peso molecolare = 165,2).

**Nome sistematico:** α-(1-(metilamino)etil benzene metanolo.

**Numero di registro CAS:** 90-82-4.

**Punto di fusione:** 116-119°C.

**UVmax:** 251nm.

**Solubilità:** solubile in alcool etilico, etere, parzialmente solubile in acqua.



**Nome:** Vasicinone.

**Formula Molecolare:** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peso molecolare = 202,2).

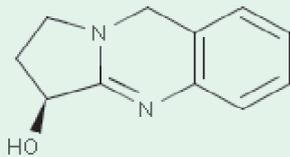
**Nome sistematico:** 2,3-diidro-3-idrossipirrolo(2,1-b)quinazolin-9(1H)-one.

**Numero di registro CAS:** 486-64-6.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** solubile in acqua.



**Nome:** Vasicina.

**Formula Molecolare:** C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O (peso molecolare = 188,2).

**Nome sistematico:** 1,2,3,9-tetraidro pirrolo(2,1-b)quinazolin-3-olo.

**Numero di registro CAS:** 6159-55-3.

**Punto di fusione:** 210°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** solubile in acetone, cloroformio, alcool, parzialmente solubile in acqua, etere e benzene.

## Uso storico

La medicina tradizionale indiana utilizza da più di duemila anni le radici, le foglie, i semi ed il fusto della pianta, ciascuna parte avendo delle proprietà terapeutiche specifiche per trattare l'asma bronchiale, l'influenza ed il raffreddore, l'insufficienza respiratoria, il mal di testa, la congestione nasale, i dolori osteoarticolari, la tosse e l'edema.

## Uso attuale

La medicina ayurvedica utilizza la *Sida cordifolia* come coadiuvante nella terapia dell'asma: nel medesimo contesto viene altresì miscelata assieme ad altre erbe indicate per aumentare "l'energia vitale" ed il tono dell'organismo.

L'estratto di *Sida cordifolia*, che può contenere dallo 0,8 al 1,2% di efedrina viene venduto nei siti specifici in internet come stimolante del sistema nervoso centrale procurando un effetto simile a quello dell'amfetamina e viene ricercato tra i consumatori di herbal ecstasy (così vengono chiamate genericamente le piante che contengono efedrina) per i suoi effetti euforizzanti. È facilmente reperibile su Internet, e quindi senza necessità di alcuna prescrizione medica né di controllo medico. L'estratto secco di *Sida cordifolia* è presente in numerosi prodotti naturali in vendita in Italia, ma presenta tutti i rischi e le controindicazioni dell'Efedra. I rischi maggiori sono per i pazienti cardiopatici, gli ipertesi e coloro che stanno assumendo psicofarmaci o altre erbe stimolanti.

Come nel caso del *Ma huang*, anche per la *Sida cordifolia* vengono proposti messaggi allettanti che invitano al consumo della pianta. È facile infatti trovare messaggi invitanti del tipo: «... (omissis)... è il primo ecstasy naturale privo di efedra o Ma huang. Definito dai più migliore dell'originale... (omissis)... Attualmente il prodotto più forte nella gamma degli stimolanti estatici, ha immediatamente riscontrato un forte successo tra i consumatori abituali di herbal ecstasy. Perfetto per il Dance Floor; sviluppa una incredibile sensualità, sorrisi, amore, energia e passione». La pubblicità, in questo caso, reclamizza un prodotto che promette di regalare piacevoli sensazioni senza dover ricorrere all'assunzione di Efedra o ma-huang, ma non pubblicizza il fatto che il principio attivo contenuto nella *Sida cordifolia* è lo stesso di quello contenuto proprio nel *ma-huang* o nell'efedra.

## Legislazione

In Italia né l'efedrina, né la pseudoefedrina, né il vasicinone o la vasicina, così come né l'intera pianta o parti di essa sono incluse nella tabella I di cui all'articolo 14 del DPR 309/90. L'efedrina e la pseudoefedrina tuttavia sono inserite nella categoria 1 dell'allegato I per le sostanze classificate di cui al decreto legislativo n.258 del 12 Aprile 1996 (G.U.112 del 15/05/1996) che riguarda il recepimento della direttiva 92/109/CEE relativa alla fabbricazione e all'immissione in commercio di talune sostanze impiegate nella fabbricazione illecita di sostanze stupefacenti e psicotrope. Tale allegato è presente nel testo aggiornato del DPR 309/90 (G.U. n.62 del 15/03/06). L'efedrina e la pseudoefedrina inoltre sono inserite nella lista dei farmaci, delle sostanze biologicamente o farmacologicamente attive di cui all'articolo 1 della legge n. 376/00: "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n 294 del 18 dicembre 2000. Tale lista è stata approvata con Decreto Ministeriale del 15 ottobre 2002 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 278 del 27 novembre 2002.

Un campione di urine viene giudicato positivo ad un controllo antidoping quando presenta una concentrazione di efedrina pari o superiore a 10 µg/ml <sup>(5)</sup>.

Per comprendere quale sia il quantitativo necessario di efedrina da assumere per ottenere un campione di urine positivo al controllo Antidoping. Si riporta come esempio un lavoro pubblicato da Lefebvre et al. nel 1992<sup>(6)</sup> in cui è stata analizzata l'escrezione urinaria di efedrina a seguito dell'assunzione di quattro dosi in ciascuna delle cavità nasali di una soluzione commerciale di efedrina (spray nasale), ad intervalli di due ore, per un totale di circa 14 mg di efedrina somministrati. I livelli di efedrina riscontrati nelle urine variavano tra 0,9 e 16,5 µg/ml (microgrammi per millilitro), mentre la percentuale media di recupero della sostanza entro 10 ore dall'assunzione era pari al 33%. Secondo gli stessi autori, l'uso di una formulazione commerciale tipo spray nasale di efedrina a dosi terapeutiche può dare luogo ad una concentrazione media di principio attivo nelle urine pari a circa 5 µg/ml. In Svizzera i prodotti contenenti derivati dell'efedrina sono registrati quali prodotti farmaceutici acquistabili solo con ricetta medica.

La Food and Drug Administration (FDA) americana ha recentemente bandito l'impiego di *Sida cordifolia* avendo contestualmente proibito la vendita di integratori alimentari contenenti alcaloidi dell'efedra, che sono stati giudicati come integratori che presentano un irragionevole rischio per la salute umana<sup>(2-3)</sup>. Nel corso del 2004 in America alcune società di medicina ayurvedica hanno presentato ricorsi nei confronti della Food and Drug Administration (FDA) chiedendo di far rientrare nella legalità il commercio e l'utilizzo degli integratori alimentari a base di *Sida cordifolia*. Non si è a conoscenza, al momento, del risultato di tali ricorsi<sup>(4)</sup>.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

Le proprietà farmacologiche della *Sida cordifolia* sono dovute alla presenza di efedrina, pseudoefedrina ed altri alcaloidi strutturalmente correlati. L'efedrina e la pseudoefedrina sono agenti simpaticomimetici dotati di attività agonista, sia diretta che indiretta, nei confronti dei recettori  $\alpha$ - e  $\beta$ -adrenergici e stimolante il sistema nervoso centrale<sup>(7-8)</sup>.

L'efedrina può essere assunta per via inalatoria (i sali di efedrina sono usati come decongestionanti nasali) e viene assorbita bene anche attraverso la cute sotto forma di unguento. Gocce di efedrina allo 0,1% applicate agli occhi sono efficaci per il trattamento della congiuntivite allergica. Quando l'efedrina viene somministrata per via orale per i suoi effetti broncodilatatori e decongestionanti, la dose media è di 25-50 mg/kg/die da ripetere se necessario ogni 3-4 ore. La dose totale giornaliera non dovrebbe comunque superare i 150 mg. La dose pediatrica è di 2-3 mg/kg/die di peso corporeo o 100 mg/m<sup>2</sup>/die di superficie corporea, suddivise in 4-6 dosi<sup>(9)</sup>. In caso di somministrazione parenterale, deve essere iniettata la minima dose efficace (12,5-25 mg).

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

Solo una piccola parte di efedrina viene metabolizzata ad opera del fegato; le principali reazioni che la sostanza subisce sono N-demetilazione (8-20%) e deaminazione (4-13%). La maggior quota di efedrina (circa il 53-74%) viene invece escreta in forma immodificata con le urine. L'escrezione urinaria, per la presenza di un amino gruppo ionizzabile, viene favorita dal pH acido delle urine<sup>(9-11)</sup>.

A livello centrale l'efedrina esercita un potente effetto stimolante; ha trovato impiego come anoressizzante centrale contenuto in prodotti dimagranti e per il trattamento della narcolessia e degli stati depressivi<sup>(9)</sup>.

A livello cardiovascolare determina incremento della forza di contrazione del cuore, aumento dell'output cardiaco e vasocostrizione periferica. Ciò si traduce in un aumento sia della pressione sistolica che della diastolica<sup>(12)</sup>.

L'alcaloide, stimolando i recettori adrenergici, induce rilassamento della muscolatura liscia bronchiale, riduzione del tono e della motilità intestinale, rilassamento delle pareti vescicali e riduzione dell'attività uterina.

Nel topo l'efedrina e la pseudoefedrina esercitano un effetto anti-infiammatorio nei confronti dell'edema indotto da carragenina<sup>(13)</sup>. Inoltre, l'estratto crudo di *Ephedra sinica* ha mostrato *in vitro* la capacità di inibire la via classica di attivazione del complemento<sup>(14)</sup>.

Sempre *in vitro*, sono stati osservati un effetto antibatterico nei confronti dello *Staphylococcus aureus*<sup>(15)</sup>, un effetto citotossico nei confronti dell'epatoblastoma HepG2 e del neuroblastoma Neuro-2a<sup>(16)</sup>, un blando effetto epatoprotettivo nei confronti della citotossicità indotta dal tetracloruro di carbonio<sup>(17)</sup>.

## Tossicità

La maggior parte degli studi di tossicità effettuati sull'efedrina naturale, sono stati svolti sul Ma-huang (*Ephedra sinica*) e non sulla *Sida cordifolia*. Uno studio condotto da Haller e coll. ha dimostrato che l'assunzione di integratori alimentari a base di efedra e caffeina incrementa la pressione arteriosa. In particolare è stato osservato che l'assunzione di una singola dose orale di un'associazione contenente efedrina e caffeina (rispettivamente 20 mg e 200 mg) ha causato un incremento della pressione sistolica pari a 14 mm di Hg e della pressione diastolica pari a 6 mm di Hg<sup>(18)</sup>.

In un altro studio condotto contro placebo su soggetti sani, sono state studiate le variazioni pressorie in seguito alla somministrazione orale di efedrina (0,1 mg/kg), caffeina (4 mg/kg) e delle due sostanze associate. Per la caffeina è stato osservato, rispetto al placebo, un incremento della pressione arteriosa compreso tra 3 e 6 mm di Hg, per l'efedrina l'incremento pressorio è risultato pari a 12 mm di Hg, infine l'associazione delle due sostanze ha determinato un aumento della pressione, rispetto al placebo, pari a 15 mm di Hg<sup>(19-20)</sup>.

### Dati relativi alla tossicità acuta dell'efedrina

Nell'uomo: LDLo: 9 mg/kg<sup>(21)</sup>.

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

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

### Dati relativi alla tossicità acuta della pseudoefedrina

Nell'uomo: LDLo: 9 mg/kg.

Nell'uomo: TDLo 64 mg/kg<sup>(22)</sup>.

### Dati relativi alla tossicità acuta della norefedrina

Nel bambino: TDLo 0,938 mg/kg

Nel neonato: TDLo 1,25 mg/kg

Nell'uomo: TDLo 9 mg/kg

## Effetti avversi

I più comuni effetti avversi centrali associati all'uso di efedrina sono: tremori, stati di ansia e di confusione, irrequietezza, insonnia e stati psicotici; in seguito ad overdose possono invece manifestarsi psicosi paranoiche e allucinazioni<sup>(7)</sup>.

A livello cardiovascolare l'efedrina può indurre ipertensione arteriosa, vasocostrizione, tachicardia, palpitazioni, ischemia del miocardio e arresto cardiaco<sup>(23)</sup>. Inoltre l'alcaloide può predisporre all'insorgenza di ictus ischemico o emorragico<sup>(24)</sup>. In letteratura viene riportato il caso di una donna di 35 anni affetta da broncospasmo che ha manifestato una cardiomiopatia in seguito all'uso cronico di dosi elevate di efedrina<sup>(25)</sup>.

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

L'efedrina è controindicata nei casi di ipertensione, ipertiroidismo, feocromocitoma e glaucoma acuto ad angolo chiuso. La sua assunzione dovrebbe essere effettuata con cautela dai pazienti affetti da ipertrofia prostatica o da insufficienza renale<sup>(9, 18, 26-27)</sup>.

Di recente è stata pubblicata sulla rivista scientifica "the Journal of the American Medical Association (JAMA)" una meta-analisi di studi clinici sugli effetti di preparati a base di efedra o di efedrina, utilizzati a scopo dimagrante o per migliorare le prestazioni atletiche. Nello studio sono stati utilizzati dati provenienti da studi clinici e dal sistema di segnalazione delle reazioni avverse dell'FDA. Lo studio ha dimostrato che l'uso di efedra o di efedrina in associazione a caffeina aumenta il rischio di aritmie cardiache e di disturbi gastrointestinali, psichiatrici e del sistema nervoso autonomo<sup>(28)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

L'efedrina può interagire con gli inibitori delle monoamminoossidasi (MAO) causando un incremento dei livelli di noradrenalina con conseguente aumento del tono simpatico. In seguito a questa interazione si possono manifestare: cefalea, febbre, arit-

mie e crisi ipertensive. Pertanto l'efedrina non dovrebbe essere assunta da pazienti in trattamento con inibitori delle MAO o da pazienti che hanno sospeso il trattamento con tali farmaci da meno di 14 giorni<sup>(29)</sup>.

L'efedrina può ridurre l'efficacia farmacologica dei farmaci antipertensivi<sup>(30)</sup>; associata alla clonidina può causare incremento dei livelli di noradrenalina ed innalzamento della pressione arteriosa<sup>(31)</sup>.

L'efedrina se associata ai farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) può favorire l'insorgenza di lesioni a carico della mucosa gastrica<sup>(32)</sup>. Inoltre la sostanza può incrementare il metabolismo dei corticosteroidi riducendone i livelli plasmatici.

I pazienti asmatici in trattamento con tali farmaci dovrebbero quindi evitare l'assunzione di prodotti a base di efedrina<sup>(33)</sup>.

L'escrezione urinaria dell'efedrina è pH-dipendente. I farmaci di seguito elencati sono in grado di alcalinizzare le urine e di conseguenza rallentare l'eliminazione dell'efedrina<sup>(34)</sup>:

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

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

- Digossina<sup>(29)</sup>
- Ciclopropano<sup>(35)</sup>
- Fenilpropanolamina<sup>(36)</sup>
- Pseudoefedrina

La reserpina causando deplezione di noradrenalina, può ridurre l'efficacia dell'efedrina<sup>(37)</sup>. La teofillina può causare una maggiore incidenza degli effetti avversi centrali e gastrointestinali (irrequietezza, insonnia e nausea) che si manifestano in seguito alla somministrazione di efedrina<sup>(38)</sup>.

Infine va presa in considerazione l'associazione tra efedrina e caffeina. Quest'ultima infatti può potenziare gli effetti simpaticomimetici dell'efedrina e causare tachicardia, ipertensione, ictus e aritmie cardiache. L'uso concomitante di queste due sostanze dovrebbe essere pertanto evitato<sup>(24)</sup>.

## Effetti in gravidanza

L'efedrina è in grado di passare nel latte materno e di attraversare la placenta. L'ingestione della sostanza durante la gravidanza può causare nel feto iperattività, irritabilità e tachicardia. Per tali ragioni la FDA ha assegnato i prodotti a base di efedrina alla categoria 2c: da non usare in gravidanza e/o durante l'allattamento<sup>(39)</sup>.

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DI EFEDRINA E PSEUDOEFEDRINA NELLA POLVERE DI *Sida cordifolia*** (metodologia messa a punto nei Laboratori dell'Unità "Farmacodipendenze, tossicodipendenze e doping del Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità).

Le analisi vengono eseguite su capsule di pianta di *Sida cordifolia* polverizzata mediante un gas-cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa per la determinazione degli alcaloidi dell'efedrina.

### Estrazione del campione

Al contenuto delle capsule (100 mg) si aggiungono 100 µl (microlitri) di standard interno (3,4 metilendioossipropilamfetamina, MDPA). Successivamente si aggiungono 2 ml di tampone diidrogeno fosfato di potassio 0,1M (pH 10). Dopo aver centrifugato il campione a 3500 rpm per 10 minuti si preleva il surnatante e si estrae per due volte con 1,5 ml di una soluzione di cloroformio: isopropanolo (9:1, v/v). La fase organica si evapora sotto flusso di azoto e si derivatizza in bagno secco a

80°C per 20 minuti con 50 µl di anidride pentafluoropropionica. La soluzione viene successivamente evaporata sotto flusso di azoto e l'essiccato viene ripreso con 50 µl di acetato di etile. Si raffredda a temperatura ambiente ed il campione viene iniettato in un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa.

### **Condizioni strumentali**

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

Temperatura Iniettore: 260°C

Gas: elio alla pressione di 11,60 psi

Modalità di iniezione: Split 15:1

Programmata di temperatura: 120°C per due minuti, 120°C-290°C a 10 C°/minuti

### **Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate**

*Efedrina*: 7,85 minuti

*Pseudoefedrina*: 8,24 minuti

*MDPA*: (standard interno) 9,89 minuti

### **Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate**

*Efedrina*: m/z: 204, 160, 119

*Pseudoefedrina*: m/z: 294, 204, 160

*MDPA*: (standard interno) m/z: 86, 105, 135

### **Standard**

Gli standard di efedrina, pseudoefedrina ed MDPA (standard interno) utilizzati nelle analisi dei campioni sono stati acquistati presso la ditta Alltech (Milano, Italia).

## **CURVA DI CALIBRAZIONE**

Le soluzioni standard degli analiti (1 mg/ml) vengono preparate in metanolo. Le soluzioni standard di lavoro alle concentrazioni di 100, 10 e 1 µg/100 mg polvere sono preparate diluendo le soluzioni madri e conservandole a -20°C fino al momento dell'analisi. Lo standard interno viene usato ad una concentrazione di 100 µg/100 mg. Gli standard di calibrazione con concentrazioni di 50-1000 µg/100 mg per l'efedrina, di 10-250 µg/100 mg per la pseudoefedrina, vengono preparati quotidianamente aggiungendo le soluzioni metanoliche a concentrazione nota a campioni di polvere precedentemente testati come drug-free. I campioni utilizzati per il controllo di qualità vengono preparati aggiungendo le soluzioni metanoliche a campioni di polvere precedentemente testati come drug-free. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

L'analisi quantitativa è stata effettuata comparando i picchi identificati dagli ioni 204 per l'efedrina e 294 per la pseudoefedrina con lo ione 135 dello standard interno.

## **RISULTATI**

Nella Tabella 1 sono elencati alcuni prodotti presenti in commercio analizzati nei nostri laboratori. In essi sono stati trovati quantità variabili di efedrina (da 7 a 74 mg/capsula), con un contenuto in metilxantine (caffeina, teofillina e teobromina) aggiunte estremamente eterogeneo (tra queste la caffeina la cui concentrazione variava da 935 µg/capsula a 2,6 mg/capsula). Da notare che il prodotto che ha registrato il livello più elevato di efedrina è stato anche quello che ha fatto registrare anche il massimo quantitativo di caffeina.

Tabella 1.

Denominazione commerciale	Principi attivi								
	EFEDRINA (mg/capsula)	PSEUDOEFEDRINA (mg/capsula)	NOREFEDRINA (mg/capsula)	NORPSEUDOEFEDRINA (mg/capsula)	METILPSEUDOEFEDRINA (mg/capsula)	CAFFEINA (µg/capsula)	TEOBROMINA (µg/capsula)	TEOFILLINA (µg/capsula)	TAURINA (µg/capsula)
ARIBAS	14.7	0.63	assente	assente	assente	2287.6	61.6	40.2	418.9
ESTRELLAS	38.4	0.76	assente	assente	assente	1372.0	121.5	40.5	n.d.
DREAMERZ	74.6	1.17	assente	assente	assente	2624.8	68.0	12.0	n.d.
RAPTORS	7.2	0.57	assente	assente	assente	1775.2	51.6	31.0	123.0
TORRO	9.1	0.42	assente	assente	assente	1351.8	135.5	18.1	n.d.
UFOOS	11.8	1.26	assente	assente	0.12	n.d	n.d	n.d	n.d
STACKER2	7.0	0.66	assente	assente	assente	2287.6	61.6	40.2	n.d.
STACKER3	9.1	0.44	assente	assente	assente	1434.5	31.6	21.3	n.d.
PURPLE PASISON	9.0	0.11	assente	assente	assente	2130.5	104.6	44.7	n.d.
BLACK BEAUTY	13.4	0.08	assente	assente	assente	2204.2	61.2	37.8	n.d.
CYBER HYPER	9.6	0.52	assente	assente	0.48	935.4	105.7	13.9	
MAN POWER	8.7	0.11	assente	assente	assente	1419.0	102.6	23.6	n.d.
YELLOW JACKET	12.6	1.34	assente	assente	assente	2204.2	61.2	37.8	n.d.
MEDIA	17.3	0.62				1835.5	80.5	30	

## Bibliografia generale

- FRANZOTTI EM, SANTOS CV, RODRIGUES HM, MOURAO RH, ANDRADE MR, ANTONIOLLI AR. Anti-inflammatory, analgesic activity and acute toxicity of *Sida cordifolia* L. (Malva-branca). J Ethnopharmacol. 2000; 72: 273-277.
- CAPRINO L, BRAGANÒ MC, BOTRÈ F. Gli integratori fitoterapici nello sport: uso ed abuso. Ann Ist Super Sanità. 2005; 41: 35-38.
- FDA - Final rule declaring dietary supplements containing ephedrine alkaloids adulterated because they present an unreasonable risk. Federal Register - February 11 - 2004; 69.
- <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/aug04/082004/95n-0304-psa00001-vol398.pdf>
- [www.wada-ama.org/](http://www.wada-ama.org/)
- LEFEBVRE RA, SURMONT F, BOUCKAERT J, MOERMAN E. Urinary excretion of ephedrine after nasal application in healthy volunteers. J Pharm Pharmacol. 1992; 44: 672-675.
- MARTINDALE. The Complete Drug Reference, 32nd edn. (Parfitt K, ed.). London: The Pharmaceutical Press, 1999.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, vol 1. Geneva: World Health Organization, 1999.
- GOODMAN AND GILMAN'S - The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Medical Publishing Division. Tenth Edition 2001: pg. 237-238.
- ANDRAWS R, CHAWLA P, BROWN D. Cardiovascular effects of Ephedra alkaloids: a comprehensive review. Progress Car Dis. 2005; 47: 217-225.
- SEVER PS, DRING LG, WILLIAMS RT. The metabolism of (-)-ephedrine in man. Eur J Clin Pharmacol. 1975; 9: 193-198.
- MCEVOY GK (ed): AHFS Drug Information 1999. American Society of Health System Pharmacists, Bethesda, MD; 1999.
- KASAHARA Y, HIKINO H, TSURUFUJI S, WATANABE M, OHUCHI K. Antiinflammatory actions of ephedrine in acute inflammations. Planta Med. 1985; 51: 325-331.
- LING M, PIDDESSEN SJ, MORGAN PB. A component of the medicinal herb ephedra blocks activation in the classical and alternative pathways of complement. Clin Exp Immunol 1995; 102: 582-588.
- CHANG HM, PAUL PH, YEUNG SCY, SHENG-YAO S. Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica, vol 2. Singapore: World Scientific Publishing, 1987: 1119-1124.
- LEE MK, CHENG BW, CHE CT, HSIEH DP. Cytotoxicity assessment of Ma-huang (Ephedra) under different conditions of preparation. Toxicol Sci. 2000; 56: 424-430.
- LEE JW, CHOI JH, KANG SM. Screening of medicinal plants having hepatoprotective activity effect with primary cultured hepatocytes intoxicated using carbon tetrachloride cytotoxicity. Kor J Pharmacogn. 1992; 23: 268-275.
- HALLER CA, JACOB 3rd P, BENOWITZ NL. Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. Clin Pharm Ther. 2002; 71: 421-432.
- JACOBS I, PASTERNAK H, BELL DG. Effects of ephedrine, caffeine, and their combination on muscular endurance. Med Sci Sports Exerc. 2003; 35: 987-994.
- BERLIN I, WAROT D, AYMARD G, ACQUAVIVA E, LEGRAND M, LABARTHE B, PEYRON I, DIQUET B, LECHAT P. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single nasal (5 mg and 10 mg) and oral (50 mg) doses of ephedrine in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2001; 57: 447-455.
- ARENA JM, SPRIGFIELD IL, THOMAS CC. Poisoning: toxicology, symptoms, treatments. 2nd ed. 1970; 2: 73.
- BURKHART KK. Intravenous propranolol reverses hypertension after sympathomimetic overdose: two case reports. J Toxicol Clin Toxicol. 1992; 30: 109-114.
- PENTEL P. Toxicity of over-the-counter stimulants. JAMA. 1984; 252: 1898-1903.

24. HALLER CA, BENOWITZ NL: Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1833-1838.
25. VAN MIEGHEM W, STEVENS E, COSEMANS J. Ephedrine-induced cardiopathy. *Br Med J.* 1978; 1: 816.
26. HALLER CA, JACOB P, BENOWITZ NL. Short-term metabolic and hemodynamic effects of ephedra and guarana combinations. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77: 560-571.
27. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?/temp/~t63K7F:1>
28. SHEKELLE PG, HARDY ML, MORTON SC, MAGLIONE M, MOJICA WA, SUTTORP MJ, RHODES SL, JUNGVIG L, GAGNE J. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *JAMA.* 2003; 289: 1537-1545.
29. BLUMENTHAL M, BUSSE WR, GOLDBERG A, HALL T, RIGGINS CW, RISTER RS, EDS. KLEIN S, RISTER RS. *The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide to Herbal Medicines.* Boston: Integrative Medicine Communications; Austin, TX: American Botanical Council, 1998.
30. ZAHN KA, LI RL, PURSSEL RA. Cardiovascular toxicity after ingestion of "herbal ecstasy." *J Emerg Med.* 1999; 17: 289-291.
31. NISHIKAWA T, KIMURA T, TAGUCHI N. Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous ephedrine in awake or anesthetized patients. *Anesthesiology.* 1991; 74: 705-710.
32. CHO S, HONG T, JIN GB, YOSHINO G, MIURA M, AIKAWA Y, YASUNO F, CYONG JC. The combination therapy of ephedra herb and loxoprofen caused gastric lesions in mice. *Am J Chin Med.* 2002; 30: 571-577.
33. BROOKS SM, SHOLITON LJ, WERK EE, ALTENAU P. The effects of ephedrine and theophylline on dexamethasone metabolism in bronchial asthma. *J Clin Pharmacol.* 1977; 17: 308-318.
34. BRATER DC, KAOJARERN S, BENET LZ, LIN ET, LOCKWOOD T, MORRIS RC, MCSHERRY EJ, MELMON KL. Renal excretion of pseudoephedrine. *Clin Pharmacol Ther.* 1980; 28: 690-694.
35. *Product Information: Ephedrine sulfate injection USP.* Abbott Hospital Products, North Chicago, IL; 1997.
36. ONUIGBO M, ALIKHAN M. Over-the-counter sympathomimetics: a risk factor for cardiac arrhythmias in pregnancy. *South Med J.* 1998; 91: 1153-1155.
37. HANSTEN PD, HORN JR. *Drug Interactions.* Lea & Febiger, Philadelphia, PA; 1990.
38. BIERMAN CW, PIERSON WE, SHAPIRO GG. Exercise-induced asthma: pharmacological assessment of single drugs and drug combinations. *JAMA.* 1975; 234: 295-298.
39. BERKOWITZ RL, COUSTAN DR, NOCHIZUKI TK. *Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy.* Little, Brown and Co, Boston, MA; 1981.

# Tribulus terrestris

(Tribolo)



**Nome:** *Tribulus terrestris* L

**Famiglia:** Zygophyllaceae

**Genere:** *Tribulus* L

**Specie:** *Tribulus terrestris* L

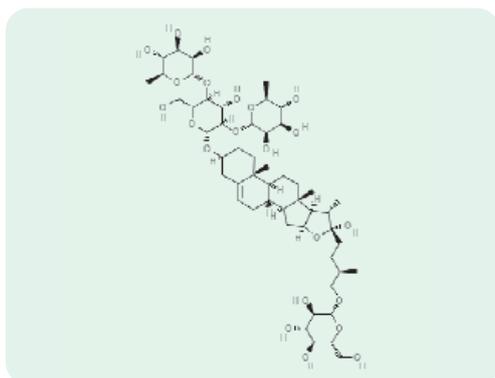
**Sinonimi:** tribolo, puncture vine, Bai Ji Li

**Provenienza:** Pianta originaria dell'India, ma ormai presente in gran parte dell'America settentrionale in qualità di infestante.

**Principio attivo:** Protodioscina.

La pianta contiene flavonoidi, amidi ed alcaloidi, quantunque le sue proprietà sembrano essere attribuite soprattutto alla protodioscina. Le parti utilizzate sono i semi ed i frutti, e, più in generale, le parti aeree della pianta.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Protodioscina.

**Formula Molecolare:** C<sub>51</sub>H<sub>84</sub>O<sub>22</sub> (peso molecolare = 1049,2).

**Numero di registro CAS:** 18642-44-9.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** solubile in una miscela di acqua e acetonitrile.

## Uso storico

Il *Tribulus terrestris* è impiegato da tempo immemorabile nella tradizione erboristica asiatica, in particolare ayurvedica. La medicina popolare indiana, cinese, bulgara e di altri paesi la utilizza per la cura dell'impotenza, dell'edema, del gonfiore addominale e per la cura delle malattie cardiovascolari.

## Uso attuale

Nella medicina ayurvedica (etimologicamente "scienza della vita", praticata in India negli ultimi 5.000 anni, è un sistema diagnostico-terapeutico comprensivo di medicine che combinano le terapie naturali, con un approccio altamente personalizzato per il trattamento delle varie patologie, fondamentale per affrontare il terzo millennio. Questo tipo di medicina pone identica enfasi sul corpo, la mente e lo spirito, condizione indispensabile per la salute globale) il *Tribulus terrestris* è utilizzato come tonico geriatrico e per il trattamento della debolezza generalizzata. Preparazioni a base di estratto di *Tribulus terrestris*, sono in vendita negli Stati Uniti come integratori alimentari che vantano un'azione stimolante generale dell'attività motoria e del tono muscolare. Infatti, le preparazioni a base di *Tribulus terrestris* sono utilizzate per migliorare le prestazioni sportive e per il trattamento dell'impotenza. Il *Tribulus terrestris* viene pubblicizzato in rete come "un potente afrodisiaco in grado di influire favorevolmente sulla sfera sessuale, come una pianta dalle proprietà tonico-energizzanti, anabolizzanti, stimolanti dell'attività sessuale e spermatogeniche". Viene altresì utilizzato da alcuni atleti in quanto si ritiene essere in grado di aumentare lo stimolo della produzione di steroidi androgeni da parte delle gonadi secondo un meccanismo ancora poco chiaro.

## Legislazione

In Italia né la protodioscina, né l'intera pianta o parte di essa sono inserite nella tabella I di cui all'articolo 14 del DPR 309/90. Negli altri paesi non sono noti provvedimenti legislativi restrittivi a carico del *Tribulus terrestris* o dei suoi componenti principali.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

La protodioscina è una saponina steroidea che costituisce circa il 45% dell'estratto ottenuto dalle parti aeree del *Tribulus terrestris*. La sostanza è in grado di incrementare la produzione endogena di testosterone, diidrotestosterone, ormone luteinizzante (LH), deidroepiandrosterone (DHEA) e deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S). Questi effetti determinano nell'animale da esperimento un aumento della spermatogenesi e della frequenza di accoppiamenti. Nel coniglio in particolare è stato dimostrato che il composto stimola il rilascio di monossido d'azoto (NO) da parte dell'endotelio vasale dei corpi cavernosi esercitando così un effetto pro-erettile. Il meccanismo alla base di questo effetto sembra coinvolgere anche il pathway degli ormoni steroidei. Nell'uomo, la protodioscina viene utilizzata per il trattamento delle disfunzioni erettile, nonostante la sua efficacia non sia stata ancora dimostrata<sup>(1-2)</sup>.

In uno studio condotto contro placebo su un gruppo di giovani volontari, sono stati rilevati i livelli serici di testosterone, androstenedione ed ormone luteinizzante dopo somministrazione di *Tribulus terrestris* alle dosi di 10 e 20 mg/kg. Dopo quattro settimane di trattamento, tali valori sono risultati simili a quelli dei non trattati<sup>(3)</sup>.

Un ulteriore studio condotto contro placebo su 15 atleti, ha mostrato che l'assunzione per otto settimane di prodotti a base di tribulus (3,21 mg/kg) non determinava delle differenze significative tra gli assuntori ed i controlli sia della massa muscolare, che della resistenza alla fatica indotta dall'esercizio fisico<sup>(4)</sup>.

Uno studio cinese condotto su 406 pazienti affetti da angina pectoris ha dimostrato che la protodioscina ha effetti coronarodilatatori e può essere utile nel trattamento di questa patologia cardiaca<sup>(5)</sup>.

Gli estratti di *Tribulus terrestris* possiedono inoltre proprietà antitumorali e antibatteriche nei confronti di *Staphylococcus aureus* e di *Escherichia coli*<sup>(6)</sup>. Saponine contenute nel tribolo possiedono proprietà antifungine nei confronti di ceppi di *Candida albicans* farmaco-resistenti<sup>(7)</sup>.

Infine, l'estratto acquoso della pianta è in grado di influenzare anche il metabolismo dell'ossalato inibendo la glicolato ossidasi e la glicolato deidrogenasi. Questo effetto si traduce in definitiva in una riduzione dell'iperossaluria, una delle principali cause della formazione di calcoli renali<sup>(8)</sup>.

## Tossicità

Le parti aeree di *Tribulus terrestris* contengono beta-carboline. Negli ovini la continua ingestione della pianta può determinare l'accumulo di tali sostanze a livello del sistema nervoso centrale con conseguente insorgenza di disordini locomotori progressivi ed irreversibili<sup>(9)</sup>.

Non sono noti dati di tossicità acuta della protodioscina.

## Effetti avversi

Di recente è stato descritto il caso clinico di un ragazzo di 21 anni che aveva assunto cronicamente prodotti a base di Tribulus per migliorare le proprie performance atletiche. In seguito all'uso di tali prodotti il giovane ha sviluppato ginecomastia con alterazione del profilo ormonale (riduzione dei livelli di ormone follicolo stimolante (FSH), di ormone luteinizzante (LH) e di testosterone con livelli normali di prolattina, estradiolo e progesterone); tale alterazione si è risolta solo dopo che il ragazzo ha sospeso l'assunzione del *Tribulus terrestris*<sup>(10)</sup>.

## 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 DELLA PROTODIOSCINA NELLA PIANTA DI *Tribulus terrestris*** (tratto da: GANZERA M, BEDIR E, KHAN IA. Determination of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* by reversed-phase high- performance liquid chromatography and evaporative light scattering detection. J Pharm Sci. 2001; 90:1752-1758)<sup>(1)</sup>.

L'analisi viene eseguita su matrice erbacea, mediante cromatografia liquida accoppiata ad un rivelatore evaporativo a diffusione di luce ultravioletta.

### **Estrazione del campione**

Un grammo di materiale erbaceo finemente polverizzato viene estratto per tre volte con 3 ml di una soluzione costituita da acqua e acetonitrile (50: 50 v/v). I campioni vengono messi a sonicare per 10 minuti in un bagno ad ultrasuoni. Dopo centrifugazione, l'estratto viene portato ad un volume finale di 10 ml con il solvente di estrazione. Per quanto riguarda i prodotti commerciali, essi vengono trattati nella medesima maniera con l'unica differenza riguardo al quantitativo di materiale estratto che in questo caso è pari a 100 mg. Prima dell'iniezione nella strumentazione i campioni vengono filtrati con un filtro 0,45 µm.

### **Condizioni analitiche**

Colonna : Discovery C18 (150mm x 4,6 mm, 5µm)

Fase Mobile A: Acqua

Fase Mobile B: Acetonitrile

Modalità di Separazione: gradiente (da A 80%: B 20% in tempo 0, a A65%: B35% in 15 minuti, poi A20%: B80% in 20 minuti.

Flusso: 1 ml/minuto

Temperatura colonna: temperatura ambiente

Volume di iniezione: 10 µl

Rivelatore: evaporativo a diffusione di luce ultravioletta a 40°C con un nebulizzatore di azoto a 2,4 bar.

### **Tempi di ritenzione della sostanza**

Protodioscina: 13 minuti

### **Standard**

Lo standard di protodioscina utilizzato nel lavoro è stato isolato, identificato e purificato nello stesso laboratorio in cui è stata messa a punto la metodica sopra elencata.

## CURVA DI CALIBRAZIONE

Cinque milligrammi di protodioscina sono solubilizzati in una soluzione costituita da 50% acqua e 50% acetonitrile .

Le soluzioni di lavoro sono preparate diluendo la soluzione iniziale con la stessa miscela di 50% acqua e 50% acetonitrile ottenendo in questo modo un range di concentrazioni da 31,2 a 1000 µg/ ml.

## RISULTATI

L'analisi effettuata sul materiale erbaceo (foglie, stelo, frutto) e su prodotti commerciali ha evidenziato la presenza di protodioscina nelle seguenti percentuali:

### **Foglie**

Protodioscina: 1,3%

### **Stelo**

Protodioscina: 0,27%

## Frutto

Protodioscina: 0,24%

## Prodotti commerciali:

estratto di materiale non specificato:

protodioscina: 6,49%

estratto di parti aeree:

protodioscina: 0,84%

estratto di frutto, radice:

protodioscina: 0,17%

## Bibliografia generale

1. GAUTHMAN K, ADAIKAN PG, PRASAD RN. Aphrodisiac properties of *Tribulus terrestris* extract (protodioscin) in normal and castrated rats. Life Sci. 2002; 71: 1385-1396.
2. ADAIKAN PG, GAUTHAMAN K, PRASAD RNV, NG SC. Proerectile pharmacological effects of *Tribulus terrestris* extract on the rabbit corpus cavernosum. Ann Acad Med Singapore. 2000; 29: 22-26.
3. NEYCHEV VK, MITEV VI. The aphrodisiac herb *Tribulus terrestris* does not influence the androgen production in young men. J Ethnopharmacol. 2005; 101: 319-323.
4. ANTONIO J, UELMEN J, RODRIGUEZ R, EARNEST C. The effects of *Tribulus terrestris* on body composition and exercise performance in resistance-trained males. Int. J Sport Nutr Exerc Metab. 2000; 10: 208-215.
5. WANG B, MA L, LIU T. 406 cases of angina pectoris in coronary heart disease treated with saponin of *Tribulus terrestris*. Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1990; 10: 85-87.
6. ZAFAR R, LALWANI M. *Tribulus terrestris* Linn-a review of the current knowledge. Indian Drugs. 1989; 27: 148-153.
7. ZHANG JD, CAO YB, XU Z, SUN HH, AN MM, YAN L, CHEN HS, GAO PH, WANG Y, JIA XM, JIANG YY. In vitro and in vivo antifungal activities of the eight steroid saponins from *Tribulus terrestris* L. with potent activity against fluconazole-resistant fungal. Biol Pharm Bull. 2005; 28: 2211-2215.
8. SANGEETA D, SIDHU H, THIND SK NATH R. Therapeutic response of *Tribulus terrestris* (Gokhru) aqueous extract on hyperoxaluria in male adult rats. Phytother Res. 1993; 7: 116-119.
9. BOURKE CA, STEVENS GR, CARRIGAN MJ. Locomotor effects in sheep of alkaloids identified in Australian *Tribulus terrestris*. Aust Vet J. 1992; 69: 163-165.
10. JAMEEL JKA, KNEESHAW PJ, RAO VSR, DREW PJ. Gynaecomastia and the plant product "*Tribulus terrestris*". Breast. 2004; 13: 428-430.
11. GANZERA M, BEDIR E, KHAN IA. Determination of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* by Reversed-phase High- Performance liquid Chromatography and Evaporative Light scattering detection. J Pharm Sci. 2001; 90:1752-1758.

# Trichocereus macrogonus (SD.) Ricc



**Nome:** *Trichocereus macrogonus*

**Famiglia:** *Cactaceae*

**Genere:** *Trichocereus*

**Specie:** *Trichocereus macrogonus*

**Sinonimi:** non conosciuti

**Provenienza:** Sud America.

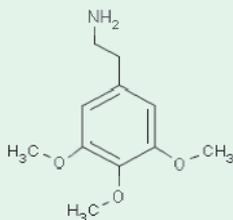
**Principio attivo:** mescalina, 3-metossitiramina, 3,4-dimetossifenetilamina, tiramina.

Al genere *Trichocereus* appartengono circa 40 specie di piante diverse. Tra le varie specie di *Trichocereus*, si riconoscono almeno due specie, il *Trichocereus pachanoi* ed il *Trichocereus peruvianus*, il cui contenuto in mescalina è ben conosciuto e documentato. *Trichocereus pachanoi* e *Trichocereus peruvianus* hanno un aspetto molto simile: per entrambi si ritiene che il principale responsabile degli effetti psicoattivi generati a seguito della loro assunzione sia proprio la mescalina. Tra gli altri cactus appartenenti al genere *Trichocereus*, troviamo il *Trichocereus macrogonus*, con un contenuto in alcaloidi variabile tra 0,1 e 0,5 mg/g di peso fresco della pianta, con la mescalina che rappresenta oltre il 50% dell'intera frazione di alcaloidi, cioè, mediamente, lo 0,05% in peso fresco<sup>(1)</sup>. La 3,4-dimetossifenetilamina, la 3-metossitiramina e la tiramina sono state trovate in percentuali che vanno dall'1 al 10% dell'intera frazione di alcaloidi presenti in *Trichocereus macrogonus*, dunque, mediamente, lo 0,0015% in peso fresco<sup>(1)</sup>. Secondo alcuni autori, tra le varie specie di *Trichocereus* è possibile riconoscere in linea di massima quelli che possono contenere mescalina in funzione della struttura della pianta adulta: in linea generale i cactus dalla classica forma "a candelabro", possiedono mescalina, quelli dalla forma colonnare, no<sup>(1)</sup>.

La mescalina appartiene alla famiglia di composti conosciuti con il nome di fenetilammine: ciò la rende strutturalmente piuttosto diversa dalle altre droghe psichedeliche cosiddette "maggiori" (le indolammine) quali l'LSD (dietilamide dell'acido lisergico), la psilocibina, la dimetiltriptamide (DMT) ecc.<sup>(2)</sup>

La mescalina si assume per via orale. La forma venduta illegalmente 9 volte su 10 è ottenuta con l'estrazione del principio attivo dai cactus e si può presentare sottoforma di polvere, liquido o cristalli<sup>(3)</sup>.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Mescalina.

**Formula Molecolare:** C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (peso molecolare = 211,2).

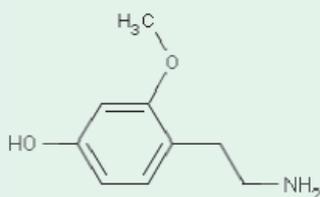
**Nome sistematico:** 3,4,5,-trimetossibenzenetamina.

**Numero di registro CAS:** 54-04-6.

**Punto di fusione:** 35,5°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** acqua, alcol metilico.



**Nome:** 3-metossitiramina.

**Formula Molecolare:** C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (peso molecolare = 167,2).

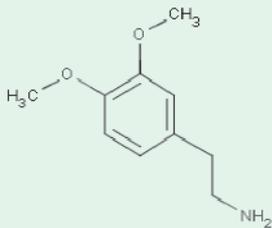
**Nome sistematico:** 4- (2-aminoetil)-3-metossifenolo.

**Numero di registro CAS:** 554-52-9.

**Punto di fusione:** 213-215 °C (forma cloridrato).

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** acqua.



**Nome:** 3,4 dimetossifeniletilamina.

**Formula Molecolare:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (peso molecolare = 181,2).

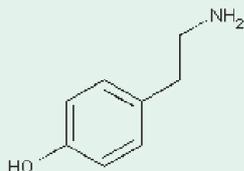
**Nome sistematico:** 3,4-dimetossifeniletilamina.

**Numero di registro CAS:** 120-20-7.

**Punto di fusione:** 12-15 °C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** acqua.



**Nome:** Tiramina.

**Formula Molecolare:** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO (peso molecolare = 137,1).

**Nome sistematico:** 4-(2-aminoetil)fenolo.

**Numero di registro CAS:** 51-67-2.

**Punto di fusione:** 165 °C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** acqua.

## Uso storico

Nell'America meridionale è presente un antico culto legato ad un cactus allucinogeno di grandi dimensioni, il *San Pedro* (*Trichocereus pachanoi*), appunto, che cresce in Perù e in Ecuador, in particolare nelle regioni andine. I dati archeologici datano il rapporto dell'uomo con il San Pedro ai periodi preincasici. È possibile affermare che i culti del peyote o del San Pedro si siano sviluppati in relazione alle regioni geografiche dove essi crescono naturalmente. Così, mentre il peyote viene tradizionalmente utilizzato dagli sciamani del Messico, il San Pedro viene utilizzato dagli sciamani delle regioni andine. Non si conosce un uso parallelo del *Trichocereus macrogonus* tra le popolazioni indigene sudamericane.

## Uso attuale

Il consumo attuale dei *Trichocereus* avviene soprattutto in ambito ricreazionale dove viene ricercato da coloro che desiderano sperimentare sostanze allucinogene legali. Viene venduto su internet sia sottoforma di porzioni essiccate sia sottoforma di semi da far germinare in casa per ottenere la pianta adulta. Non è tuttavia una pianta il cui consumo a scopo ricreazionale sia molto diffuso in Europa.

## Legislazione

In Italia il più famoso cactus "peyote" è inserito nella tabella I di cui all'articolo 14 del DPR 309/90, così come il suo principio attivo, la mescalina. Il *Trichocereus macrogonus*, tuttavia, non è inserito come tale nella tabella delle sostanze stupefacenti e psicotrope, sicché è ad oggi possibile acquistare la pianta nel suo insieme o porzioni essiccate di essa, benché sia proibito estrarre da questo la mescalina.

In Svizzera la mescalina è classificata tra le sostanze stupefacenti vietate.

Negli Stati Uniti il cactus San Pedro e gli altri cactus del genere *Trichocereus* contenenti mescalina non sono sottoposti a restrizioni, sebbene la mescalina sia inserita nella "Schedule I" "statunitense".

## Proprietà farmaco-tossicologiche

Il principale componente dei funghi allucinogeni appartenenti al genere *Trichocereus* è la mescalina.

Sebbene il meccanismo d'azione della mescalina non sia stato ancora del tutto chiarito, sembra che gli effetti allucinogeni e comportamentali indotti dalla sostanza siano dovuti alla stimolazione, a livello del sistema nervoso centrale, dei recettori serotoninergici e dopaminergici<sup>(4)</sup>.

Recentemente è stato osservato che la mescalina (analogamente ad altri allucinogeni) agisce da agonista parziale dei recettori 5-HT<sub>2A</sub> per la serotonina, la stimolazione dei quali determina un maggiore rilascio di glutammato a livello della corteccia

cerebrale che, a sua volta, sembra essere responsabile delle distorsioni cognitive, percettive e affettive causate dal composto<sup>(5)</sup>. Alla dose di 350 mg, i primi effetti della mescalina si manifestano dopo circa 30 minuti dall'assunzione con nausea e vomito occasionalmente accompagnati da diarrea. Durante questa fase è possibile inoltre osservare tachicardia, palpitazioni, aumento della pressione arteriosa, respiro affannoso, midriasi e visione offuscata. Successivamente, dopo un'ora dall'assunzione, si palesano effetti di tipo psicotomimetico che si manifestano con allucinazioni visive e uditive, ansia, alterazioni della percezione sensoriale, tattile e spazio-temporale. Vengono riportati soprattutto fenomeni legati ad alterazioni visive quali lucichii, intensificazione della percezione dei colori, sinestesi cioè la capacità di percepire uno stimolo con una reazione propria di un altro senso (per es. la capacità di odorare i colori) e visione di immagini dalle forme ondulate. A livello sensoriale l'individuo manifesta una forte empatia nei confronti di oggetti inanimati o degli esseri viventi<sup>(6)</sup>.

Più raramente possono insorgere tendenze suicide, paura, comportamenti violenti e paranoie<sup>(7-10)</sup>. In alcuni casi sono stati segnalati anche episodi di flashback<sup>(11)</sup>.

Possono manifestarsi effetti che interessano la cute quali flushing, diaforesi e piloerezione<sup>(10-11)</sup>, mentre a carico dei muscoli si possono avere brividi, tremori, debolezza, ipertono muscolare e iperreflessia<sup>(7-9-10)</sup>.

Gli eventi e le sensazioni che hanno luogo sotto l'effetto della mescalina sono ricordati in maniera vivida da parte degli assuntori.

In uno studio condotto su volontari sani è stato osservato che la somministrazione orale di una dose di mescalina pari a 500 mg ha generato dopo circa 3 - 4 ore uno stato psicotico acuto della durata di circa 12 - 15 ore<sup>(12)</sup>. Si stima inoltre che la minima dose efficace di mescalina somministrata per via intramuscolare in un uomo del peso medio di 80 kg, corrisponda a circa 200 mg. Un'intossicazione mescalinica di forte entità si manifesta ad un dosaggio pari a circa 3,75 mg/kg. In questo caso il picco di intossicazione si verifica entro 2 - 4 ore dall'assunzione e si risolve entro le successive 4 - 6 ore<sup>(13)</sup>.

Durante le prime due ore dall'assunzione, circa l'87% della mescalina assorbita a livello intestinale viene escreta con le urine; di questa circa il 55 - 60% viene escreta in forma immodificata mentre il 27 - 30% viene metabolizzata ad acido 3,4,5-trimetossifenilacetico ed il 5% viene trasformata in N-acetil-(3,4-dimetossi-5-idrossi)-fenilettilamina<sup>(14)</sup>.

Degli altri principi attivi presenti nei funghi del genere *Trichocereus*, la 3,4-dimetossifenetilamina ha dimostrato di possedere proprietà neurotossiche. Gli effetti neurotossici del composto sono stati dimostrati principalmente, nel ratto, a carico del sistema nigrostriatale<sup>(15)</sup>. La tiramina invece è un'ammina simpaticomimetica che non ha effetti evidenti sull'organismo quando viene assunta attraverso il cibo per via della rapida bio-trasformazione che subisce ad opera delle monoamminoossidasi (MAO) intestinali ed epatiche. Tuttavia nei pazienti sottoposti a terapie con inibitori delle MAO, il consumo di alimenti contenenti più di 10 g di tiramina (per es. formaggi stagionati, alimenti fermentati) può scatenare crisi ipertensive di grave entità<sup>(16)</sup>.

## Tossicità

### Dati relativi alla tossicità acuta della mescalina<sup>(17)</sup>

Nell'uomo: TDL dopo somministrazione intramuscolare: 2,5 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 157 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 534 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione orale: 880 mg/kg.

Nel ratto: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 157 mg/kg.

Nel ratto: DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 534 mg/kg.

### Dati relativi alla tossicità acuta della 3-metossitiramina<sup>(18)</sup>

Non sono noti dati relativi alla tossicità della molecola.

### Dati relativi alla tossicità acuta della 3,4-dimetossifenilettilamina<sup>(18)</sup>

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 56 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 181 mg/kg.

## Dati relativi alla tossicità acuta della tiramina <sup>(18)</sup>

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 229 mg/kg.

Nel topo: LDL dopo somministrazione intraperitoneale: 800 mg/kg.

Nel topo: LDL dopo somministrazione sottocutanea: 225 mg/kg.

## Effetti avversi

L'assunzione di droghe contenenti mescalina raramente risulta letale. In letteratura sono riportati due casi clinici con esito fatale conseguenti all'uso della sostanza. Nel primo caso il decesso è stato causato da un trauma occorso in seguito al delirio indotto dalla droga. Il contenuto di mescalina nel sangue e nelle urine del paziente era rispettivamente di 9,7 e 1163 µg/ml <sup>(19)</sup>.

Nel secondo caso, manifestatosi in un uomo di 32 anni, l'intossicazione da mescalina ha generato delle lacerazioni esofagee (sindrome di Mallory-Weiss) seguite da accumulo di sangue nel lume gastrico e marcata emoaspirazione polmonare (causa della morte). La concentrazione plasmatica e quella urinaria di mescalina sono risultate rispettivamente pari a 0,48 µg/ml e 61 µg/ml. La sindrome di Mallory-Weiss è stata determinata probabilmente dal vomito profuso indotto dalla mescalina <sup>(20)</sup>.

L'uso della mescalina è stato anche associato all'insorgenza di psicosi persistenti, ansia e depressione <sup>(21)</sup>.

## Dipendenza e tolleranza

Spesso la mescalina può essere utilizzata in associazione ad altre droghe; ciò può condurre a fenomeni di dipendenza e tolleranza <sup>(22)</sup>. In particolare la mescalina può indurre tolleranza crociata nei confronti di altri allucinogeni quali LSD e psilocibina <sup>(23)</sup>. Nel caso specifico, la tolleranza (intesa come riduzione della risposta biologica ad una dose costante di principio attivo) tende comunque a regredire rapidamente entro un paio di giorni dalla sospensione dell'assunzione.

## Interazioni farmacologiche

La mescalina associata ad alcol o metadone può causare convulsioni, coma, rabdomiolisi e insufficienza renale <sup>(24)</sup>. La fisostigmina somministrata insieme alla mescalina ne incrementa il rischio di mortalità <sup>(24)</sup>.

Infine studi sull'animale da esperimento hanno dimostrato che la mescalina può incrementare gli effetti tossici indotti dal sovradosaggio di insulina <sup>(25)</sup>.

## Effetti in gravidanza

La mescalina può essere considerata un potenziale agente teratogeno <sup>(26)</sup>. Nel ratto, somministrata durante la gravidanza, causa una maggiore incidenza di aborti spontanei; inoltre malformazioni congenite e ridotto peso alla nascita sono stati osservati nei feti nati da animali trattati con l'alcaloide <sup>(27)</sup>.

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA MESCALINA IN PLASMA** (tratto da: HABRDOVA V, PETERS FT, THEOBALD DS, MAURER HH. Screening for and validated quantification of phenethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. J Mass Spectrom. 2005; 40: 785-795) <sup>(28)</sup>.

L'analisi viene eseguita su campioni di plasma di soggetti che hanno assunto quantità note di *Trichocereus*, mediante gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa.

**Estrazione del campione**

1 ml di plasma viene diluito con 2 ml di acqua distillata. Dopo aver aggiunto 0,1 ml di standard interno (mescalina- $d_9$  in acetonitrile, 1,0 µg/ml), il campione viene agitato con vortex e centrifugato per 3 minuti a 1000 g, quindi caricato su cartucce per estrazione in fase solida HXC precedentemente condizionate con 1 ml di alcol metilico ed 1 ml di acqua distillata. Dopo l'estrazione, le cartucce vengono lavate con 1 ml di acqua distillata, 1 ml di acido cloridrico 0,01 M e 2 ml di alcol metilico e quindi portate a secco. L'analita viene recuperato con 1 ml di alcol metilico-ammoniaca (98:2 v/v). Dopo aver portato a secco, si derivatizza con 20 µl di anidride eptafluorobutirrica per irradiazione con microonde per 5 minuti a 450 W. Quindi si aggiungono 0,1 ml di esano, si centrifuga per 15 secondi a 15000 g, si aggiungono 0,2 ml di tampone fosfato ( $\text{Na}_3\text{PO}_4$  0,5 M), si agita con vortex e si centrifuga per 2 minuti a 10000 g. La fase organica viene infine trasferita in una provetta da autocampionatore, ed 1 µl di soluzione viene iniettata nel gas cromatografo.

**Condizioni strumentali**

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

Temperatura iniettore: 280°C

Gas: elio alla pressione di 11,60 psi

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 80°C per 30 secondi, poi aumentata a 310°C a 30°C/min, e mantenuta a questa temperatura per 2 minuti.

**Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate**

*Mescalina*: 6,40 minuti

*Mescalina*  $d_9$  (standard interno): 6,30 minuti

**Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate**

*Mescalina*: m/z 193, 206, 419

*Mescalina*  $d_9$  (standard interno): m/z 181, 194, 407

**Standard**

La mescalina-  $d_9$  utilizzata come standard è stata acquistata presso la ditta Promochem (Wesel, Germania).

Poiché la mescalina è inclusa nella tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art.14 del DPR n.309/90, il suo acquisto richiede autorizzazione ministeriale.

## CURVA DI CALIBRAZIONE

Ad aliquote di un plasma blank (1 ml) vengono aggiunti 0,1 ml di soluzione contenente gli standard analitici sino ad ottenere concentrazioni pari a 5-500 µg/l.

I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 10 µg/l (controllo basso) 250 µg/l (controllo medio) e 450 µg/l (controllo alto) vengono preparati trasferendo in una provetta contenente plasma blank, un volume definito delle corrispondenti soluzioni contenenti gli standard analitici finchè non viene raggiunto il volume finale desiderato. Ad esempio, per il controllo basso (10 µg/l), ad un plasma blank vengono aggiunti 0,5 ml di una soluzione contenente mescalina (1,0 mg/l) sino a raggiungere un volume finale di 50,0 ml. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

## RISULTATI

Una dose di cloruro di mescalina per somministrazione orale pari a 500 mg di principio attivo, ha dato concentrazioni plasmatiche pari a 3,8 µg/ml dopo due ore dall'ingestione e 1,5 µg/ml dopo 7 ore dall'ingestione <sup>(29)</sup>.

**Bibliografia generale**

1. AGURELL S. Cactaceae alkaloids. I. Lloydia. 1969; 32: 206.
2. KOVAR KA. Chemistry and pharmacology of hallucinogens, entactogens and stimulants. Pharmacopsychiatry. 1998; 31: 69-72.
3. <http://www.ildiogene.it/EncyPages/Ency=mescalina.html>
4. TRULSON ME, CRISP T, HENDERSON LJ. Mescaline elicits behavioral effects in cats by an action at both serotonin and dopamine receptors. Eur J Pharmacol. 1983; 96: 151-154.
5. AGHAJANIAN GK, MAREK GJ. Serotonin and hallucinogens. Neuropsychopharmacology 1999; 21: 16S-23S.
6. SHULGIN AT. Mescaline: the chemistry and pharmacology of its analogs. Lloydia. 1973; 36: 46-58.
7. KAPADIA GJ, FAYEZ BN. Peyote constituents: chemistry, biogenesis, and biological effects. J Pharm Sci. 1970; 59: 1699-1727.
8. LUDWIG AM, LEVINE J. Patterns of hallucinogenic drug abuse. JAMA. 1965; 191: 104-108.
9. JACOBSEN E. The clinical pharmacology of hallucinogens. Clin Pharmacol Ther. 1963; 4: 480-503.
10. HOLLISTER LE, HARTMAN AM. Mescaline, lysergic acid diethylamide and psilocybin: comparison of clinical syndromes, effects on color perception, and biochemical measures. Compr Psychiatry. 1962; 3: 235-241.
11. TEITELBAUM DT, WINGELETH DC. Diagnosis and management of recreational mescaline self-poisoning. J Anal Toxicol. 1977; 1: 36-37.
12. FEHRENBACH RA, SPITZER M. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. Biol Psychiatry. 1992; 32: 976-991.
13. HALPERN JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United State. Pharmacol Ther. 2004; 102:131-138.
14. DEMISCH L, KACZMARCZYK P, SEILER N. 3,4,5-Trimethoxybenzoic acid, a new mescaline metabolite in humans. Drug Metab Dispos. 1978; 6: 507-509.
15. KOSHIMURA I, IMAI H, HIDANO T, ENDO K, MOCHIZUKI H, KONDO T, MIZUNO Y. Dimethoxyphenylethylamine and tetrahydropapaverine are toxic to the nigrostriatal system. Brain Res. 1997; 773: 108-116.
16. HELLENHORN MJ, BARCELOUX DG. Medical toxicology – Diagnosis and treatment of human poisoning. New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988.
17. <http://www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp?calledFrom=lite>
18. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>
19. REYNOLDS PC & JINDRICH EJ. A mescaline associated fatality. J Anal Toxicol. 1985; 9: 183-184.
20. NOLTE KB, ZUMWALT RE. Fatal peyote ingestion associated with Mallory-Weiss lacerations. West J Med. 1999; 170: 328.
21. KLEBER HD. Prolonged adverse reactions from unsupervised use of hallucinogenic drugs. J Nerv Ment Dis. 1967; 144: 308-319.
22. SCHWARTZ RH. Mescaline: a survey. Am Fam Physician. 1988; 37 :122-124.
23. MARTIN WR, SLOAN JW. Pharmacology and classification of LSD-like hallucinogens. In Martin WR (ed) Drug Addiction II: Amphetamine, Psychotogen, and Marihuana Dependence, Handbuch der Experimentellen Pharmacologie, 42 Pt 2, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1977:368.
24. JELLIN JM, GREGORY P, BATZ F. Pharmacist's Letter/Prescribers's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 3rd edition, Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA, 2000: 825.
25. SPECK LB. Toxicity and effects of increasing doses of mescaline. J Pharmacol Exp Ther. 1957; 119: 78-84.
26. GILMORE HT. Peyote use during pregnancy. South Dakota J Med. 2001; 54: 27-29.
27. GEBER WF. Congenital malformations induced by mescaline, lysergic acid diethylamide, and bromolysergic acid in the hamster. Science. 1967; 158: 265-267.
28. HABRDOVA V, PETERS FT, THEOBALD DS, MAURER HH. Screening for and validated quantification of phenethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. J Mass Spectrom. 2005; 40: 785-795.
29. HENRY JL, EPLEY J, ROHRIG TP. The analysis and distribution of mescaline in post-mortem tissues. J Anal. Toxicol. 2003; 27: 381.

# Trichocereus pachanoi Br&R



**Nome:** *Trichocereus pachanoi*

**Famiglia:** *Cactaceae*

**Genere:** *Trichocereus*

**Specie:** *Trichocereus macrogonus*

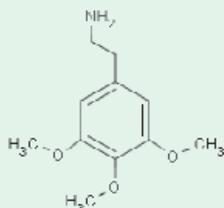
**Sinonimi:** *Echinopsis pachanoi*, cactus di San Pedro

**Provenienza:** Perù, Ecuador

**Principio attivo:** mescalina, 3-metossitiramina.

Al genere *Trichocereus* appartengono circa 40 specie di piante diverse. Tra le varie specie di *Trichocereus*, si riconoscono almeno due specie, il *Trichocereus pachanoi* ed il *Trichocereus peruvianus*, il cui contenuto in mescalina è ben conosciuto e documentato. *Trichocereus pachanoi* e *Trichocereus peruvianus* hanno un aspetto molto simile: per entrambi si ritiene che il principale responsabile degli effetti psicoattivi generati a seguito della loro assunzione sia proprio la mescalina. Il cactus più comunemente conosciuto per il suo contenuto in mescalina è in realtà il peyote (*Lophophora williamsii*). Il suo contenuto in principio attivo è pari a circa il 1,5% in peso secco della pianta, sebbene siano state misurate concentrazioni pari sino al 6% in peso secco<sup>(1-2)</sup>. Diversi lavori riportano un contenuto variabile di mescalina per *Trichocereus pachanoi* che va dallo 0,1 al 2,375% in peso secco della pianta<sup>(3)</sup>. Anche *Trichocereus peruvianus* contiene mescalina in quantità sovrapponibili a quelle del *pachanoi* (0,8% peso secco)<sup>(4)</sup>. Nel *Trichocereus pachanoi* sono state trovate inoltre piccole quantità (0,01%) di 3-metossitiramina<sup>(2)</sup>, nel *Trichocereus peruvianus* anche tracce di tiramina (0,0085%) e 3,4-dimetossifenetilamina<sup>(4)</sup>. Secondo alcuni autori, tra le varie specie di *Trichocereus* è possibile riconoscere in linea di massima quelli che possono contenere mescalina in funzione della struttura della pianta adulta: in linea generale i cactus dalla classica forma “a candelabro”, possiedono mescalina, quelli dalla forma colonnare, no<sup>(5)</sup>. La mescalina appartiene alla famiglia di composti conosciuti con il nome di fenetilammine: ciò la rende strutturalmente piuttosto diversa dalle altre droghe psichedeliche cosiddette “maggiori” (le indolammine) quali l’LSD (dietilamide dell’acido lisergico), la psilocibina, la dimetiltriptamide (DMT) ecc.<sup>(6)</sup>. La mescalina si assume per via orale. La forma venduta illegalmente 9 volte su 10 è generalmente ottenuta con l’estrazione del principio attivo dal cactus e si può presentare sottoforma di polvere, liquido o cristalli<sup>(7)</sup>.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Mescalina.

**Formula Molecolare:** C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (peso molecolare = 211,25).

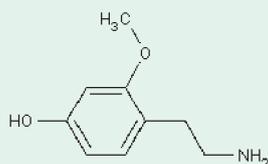
**Nome sistematico:** 3,4,5,-trimetossibenzenetanamina.

**Numero di registro CAS:** 54-04-6.

**Punto di fusione:** 35,5°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all’UVmax di questo composto.

**Solubilità:** Acqua, alcol metilico.



**Nome:** 3-metossitiramina.

**Formula Molecolare:** C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (peso molecolare = 167,2).

**Nome sistematico:** 4-(2-aminoetil)-3-metossifenolo.

**Numero di registro CAS:** 554-52-9.

**Punto di fusione:** 213-215 °C (forma cloridrato).

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all’UVmax di questo composto.

**Solubilità:** Acqua, alcol metilico.

## Uso storico

Nell'America meridionale è presente un antico culto legato ad un cactus allucinogeno di grandi dimensioni, il *San Pedro* (*Trichocereus pachanoi*), appunto, che cresce in Perù e in Ecuador, in particolare nelle regioni andine. I dati archeologici datano il rapporto dell'uomo con il San Pedro ai periodi preincaici. È possibile affermare che i culti del peyote o del San Pedro si siano sviluppati in relazione alle regioni geografiche dove essi crescono naturalmente. Così, mentre il peyote viene tradizionalmente utilizzato dagli sciamani del Messico, il San Pedro viene utilizzato dagli sciamani delle regioni andine. Ancora oggi i *curanderos* delle Ande utilizzano il cactus - cotto in un decotto chiamato in Ecuador *cimora* - come mezzo sciamanico terapeutico o divinatorio. Nel Perù settentrionale i *curanderos* utilizzano il San Pedro nel corso dei rituali terapeutici (le *mesadas*).

## Uso attuale

Il consumo attuale del *Trichocereus* avviene soprattutto in ambito ricreazionale dove viene ricercato da coloro che desiderano sperimentare sostanze allucinogene legali. Viene venduto in Internet sia sottoforma di porzioni essiccate sia sottoforma di semi da far germinare in casa per ottenere la pianta adulta. Non è tuttavia una pianta il cui consumo a scopo ricreazionale è molto diffuso in Europa.

## Legislazione

In Italia il più famoso cactus "peyote" è inserito nella tabella I di cui all'articolo 14 del DPR 309/90 delle sostanze stupefacenti e psicotrope, così come il suo principio attivo, la mescalina, appunto. Il *Trichocereus pachanoi*, tuttavia, al pari del *Trichocereus peruvianus*, non è inserito come tale nella tabella delle sostanze stupefacenti e psicotrope, sicché è ad oggi possibile acquistare la pianta nel suo insieme o porzioni essiccate di essa, benchè sia proibito estrarre da questi la mescalina.

In Svizzera la mescalina è classificata tra le sostanze stupefacenti vietate.

Negli Stati Uniti il cactus San Pedro e gli altri cactus del genere *Trichocereus* contenenti mescalina non sono sottoposti a restrizioni, sebbene la mescalina sia inserita nella Schedule I statunitense. In molti altri paesi la detenzione e la commercializzazione del *Trichocereus pachanoi* non sono proibite, sebbene la loro commercializzazione in porzioni essiccate o l'estrazione di mescalina a partire dalla pianta siano perseguibili.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

Il principale componente dei funghi allucinogeni appartenenti al genere *Trichocereus* è la mescalina.

Sebbene il meccanismo d'azione della mescalina non sia stato ancora del tutto chiarito, sembra che gli effetti allucinogeni e comportamentali indotti dalla sostanza siano dovuti alla stimolazione, a livello del sistema nervoso centrale, dei recettori serotoninergici e dopaminergici<sup>(8)</sup>.

Recentemente è stato osservato che la mescalina (analogamente ad altri allucinogeni) agisce da agonista parziale dei recettori 5-HT<sub>2A</sub> per la serotonina, la stimolazione dei quali determina un maggiore rilascio di glutammato a livello della corteccia cerebrale che, a sua volta, sembra essere responsabile delle distorsioni cognitive, percettive e affettive causate dal composto<sup>(9)</sup>.

Alla dose di 350 mg, i primi effetti della mescalina si manifestano dopo circa 30 minuti dall'assunzione con nausea e vomito occasionalmente accompagnati da diarrea. Durante questa fase è possibile inoltre osservare tachicardia, palpitazioni, aumento della pressione arteriosa, respiro affannoso, midriasi e visione offuscata. Successivamente, dopo un'ora dall'assunzione, si palesano effetti di tipo psicomimetico che si manifestano con allucinazioni visive e uditive, ansia, alterazioni della percezione sensoriale, tattile e spazio-temporale. Vengono riportati soprattutto fenomeni legati ad alterazioni visive quali luccichii, intensificazione della percezione dei colori, sinestesiie cioè la capacità di percepire uno stimolo con una reazione propria di un altro senso (per es. la capacità di odorare i colori) e visione di immagini dalle forme ondulate. A livello sensoriale l'individuo manifesta una forte empatia nei confronti di oggetti inanimati o degli esseri viventi<sup>(10)</sup>.

Più raramente possono insorgere tendenze suicide, paura, comportamenti violenti e paranoie<sup>(11-14)</sup>. In alcuni casi sono stati segnalati anche episodi di flashback<sup>(15)</sup>.

Possono manifestarsi effetti che interessano la cute quali flushing, diaforesi e piloerezione<sup>(14-15)</sup>, mentre a carico dei muscoli si possono avere brividi, tremori, debolezza, ipertono muscolare e iperreflessia<sup>(11-13-14)</sup>.

Gli eventi e le sensazioni che hanno luogo sotto l'effetto della mescalina sono ricordati in maniera vivida da parte degli assuntori.

In uno studio condotto su volontari sani è stato osservato che la somministrazione orale di una dose di mescalina pari a 500 mg ha generato dopo circa 3 – 4 ore uno stato psicotico acuto della durata di circa 12 – 15 ore<sup>(16)</sup>. Si stima inoltre che la minima dose efficace di mescalina somministrata per via intramuscolare in un uomo del peso medio di 80 kg, corrisponda a circa 200 mg. Un'intossicazione mescalinica di forte entità si manifesta ad un dosaggio pari a circa 3,75 mg/kg. In questo caso il picco di intossicazione si verifica entro 2 – 4 ore dall'assunzione e si risolve entro le successive 4 – 6 ore<sup>(1)</sup>.

Durante le prime due ore dall'assunzione, circa l'87% della mescalina assorbita a livello intestinale viene escreta con le urine; di questa circa il 55 – 60% viene escreta in forma immodificata mentre il 27 – 30% viene metabolizzata ad acido 3,4,5 trimetossifenilacetico ed il 5% viene trasformata in N-acetil-(3,4-dimetossi-5-idrossi)-fenilettilamina<sup>(17)</sup>.

Degli altri principi attivi presenti nei funghi del genere *Trichocereus*, la 3,4-dimetossifenetilamina ha dimostrato di possedere proprietà neurotossiche. Gli effetti neurotossici del composto sono stati dimostrati principalmente, nel ratto, a carico del sistema nigrostriatale<sup>(18)</sup>. La tiramina invece è un'ammina simpaticomimetica che non ha effetti evidenti sull'organismo quando viene assunta attraverso il cibo per via della rapida bio-trasformazione che subisce ad opera delle monoamminoossidasi (MAO) intestinali ed epatiche. Tuttavia nei pazienti sottoposti a terapie con inibitori delle MAO, il consumo di alimento contenenti più di 10 g di tiramina (per es. formaggi stagionati, alimenti fermentati) può scatenare crisi ipertensive di grave entità<sup>(19)</sup>.

## Tossicità

### Dati relativi alla tossicità acuta della mescalina<sup>(20)</sup>

Nell'uomo: TDL dopo somministrazione intramuscolare: 2,5 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 157 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 534 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione orale: 880 mg/kg.

Nel ratto: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 157 mg/kg.

Nel ratto: DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 534 mg/kg.

### Dati relativi alla tossicità acuta della 3-metossitiramina<sup>(21)</sup>

Non sono noti dati relativi alla tossicità della molecola.

### Dati relativi alla tossicità acuta della 3,4-dimetossifenilettilamina<sup>(21)</sup>

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 56 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 181 mg/kg.

### Dati relativi alla tossicità acuta della tiramina<sup>(21)</sup>

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 229 mg/kg.

Nel topo: LDL dopo somministrazione intraperitoneale: 800 mg/kg.

Nel topo: LDL dopo somministrazione sottocutanea: 225 mg/kg.

## Effetti avversi

L'assunzione di droghe contenenti mescalina raramente risulta letale. In letteratura sono riportati due casi clinici con esito fatale conseguenti all'uso della sostanza. Nel primo caso il decesso è stato causato da un trauma occorso in seguito al delirio indotto dalla droga. Il contenuto di mescalina nel sangue e nelle urine del paziente era rispettivamente di 9,7 e 1163 µg/ml<sup>(22)</sup>.

Nel secondo caso, manifestatosi in un uomo di 32 anni, l'intossicazione da mescalina ha generato delle lacerazioni esofagee (sindrome di Mallory-Weiss) seguite da accumulo di sangue nel lume gastrico e marcata emoaspirazione polmonare (causa della morte). La concentrazione plasmatica e quella urinaria di mescalina sono risultate rispettivamente pari a 0,48 µg/ml e 61 µg/ml. La sindrome di Mallory-Weiss è stata determinata probabilmente dal vomito profuso indotto dalla mescalina<sup>(23)</sup>. L'uso della mescalina è stato anche associato all'insorgenza di psicosi persistenti, ansia e depressione<sup>(24)</sup>.

## Dipendenza e tolleranza

Spesso la mescalina può essere utilizzata in associazione ad altre droghe; ciò può condurre a fenomeni di dipendenza e tolleranza<sup>(25)</sup>. In particolare la mescalina può indurre tolleranza crociata nei confronti di altri allucinogeni quali LSD (diethylamide dell'acido lisergico) e psilocibina<sup>(26)</sup>. Nel caso specifico, la tolleranza (intesa come riduzione della risposta biologica ad una dose costante di principio attivo) tende comunque a regredire rapidamente entro un paio di giorni dalla sospensione dell'assunzione.

## Interazioni farmacologiche

La mescalina associata ad alcol o metadone può causare convulsioni, coma, rabdomiolisi e insufficienza renale<sup>(27)</sup>. La fisostigmina somministrata insieme alla mescalina ne incrementa il rischio di mortalità<sup>(27)</sup>.

Infine studi sull'animale da esperimento hanno dimostrato che la mescalina può incrementare gli effetti tossici indotti dal sovradosaggio di insulina<sup>(28)</sup>.

## Effetti in gravidanza

La mescalina può essere considerata un potenziale agente teratogeno<sup>(29)</sup>. Nel ratto, somministrata durante la gravidanza, causa una maggiore incidenza di aborti spontanei; inoltre malformazioni congenite e ridotto peso alla nascita sono stati osservati nei feti nati da animali trattati con l'alcaloide<sup>(30)</sup>.

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA MESCALINA IN PLASMA** (tratto da: HABRDOVA V, PETERS FT, THEOBALD DS, MAURER HH. Screening for and validated quantification of phenethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. J Mass Spectrom. 2005; 40: 785-795)<sup>(31)</sup>.

L'analisi viene eseguita su campioni di plasma di soggetti che hanno assunto quantità note di *Trichocereus pachanoi*, mediante gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa.

### **Estrazione del campione**

1 ml di plasma viene diluito con 2 ml di acqua distillata. Dopo aver aggiunto 0,1 ml di standard interno (mescalina-*d*<sub>9</sub> in acetonitrile, 1,0 µg/ml), il campione viene agitato con vortex e centrifugato per 3 minuti a 1000 g, quindi caricato su cartucce per estrazione in fase solida HCX precedentemente condizionate con 1 ml di alcol metilico ed 1 ml di acqua distillata. Dopo l'estrazione, le cartucce vengono lavate con 1 ml di acqua distillata, 1 ml di acido cloridrico 0,01 M e 2 ml di alcol metilico e quindi portate a secco. L'analita viene recuperato con 1 ml di alcol metilico-ammoniaca (98:2 v/v). Dopo aver portato a secco, si derivatizza con 20 µl di anidride eptafluorobutirrica per irradiazione con microonde per 5 minuti a 450 W. Quindi si aggiungono 0,1 ml di esano, si centrifuga per 15 secondi a 15000 g, si aggiungono 0,2 ml di tampone fosfato (Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0,5 M), si agita con vortex e si centrifuga per 2 minuti a 10000 g. La fase organica viene infine trasferita in una provetta da auto-campionatore, ed 1 µl di soluzione viene iniettata nel gas cromatografo.

**Condizioni strumentali**

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

Temperatura iniettore: 280°C

Gas: elio alla pressione di 11,60 psi

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 80°C per 30 secondi, poi aumentata a 310°C a 30°C/min, e mantenuta a questa temperatura per 2 minuti.

**Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate**

*Mescalina*: 6,40 minuti

*Mescalina d<sub>9</sub>* (standard interno): 6,30 minuti

**Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate**

*Mescalina*: m/z 193, 206, 419

*Mescalina d<sub>9</sub>* (standard interno): m/z 181, 194, 407

**Standard**

La mescalina-*d<sub>9</sub>* utilizzata come standard è stata acquistata presso la ditta Promochem (Wesel, Germania).

Poiché la mescalina è inclusa nella tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art.14 del DPR n.309/90, il suo acquisto richiede autorizzazione ministeriale.

**CURVA DI CALIBRAZIONE**

Ad aliquote di un plasma blank (1 ml) vengono aggiunti 0,1 ml di soluzione contenente gli standard analitici sino ad ottenere concentrazioni pari a 5-500 µg/l.

I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 10 µg/l (controllo basso) 250 µg/l (controllo medio) e 450 µg/l (controllo alto) vengono preparati trasferendo in una provetta contenente plasma blank, un volume definito delle corrispondenti soluzioni contenenti gli standard analitici finché non viene raggiunto il volume finale desiderato. Ad esempio, per il controllo basso (10 µg/l), ad un plasma blank vengono aggiunti 0,5 ml di una soluzione contenente mescalina (1,0 mg/l) sino a raggiungere un volume finale di 50,0 ml. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

**RISULTATI**

Una dose di cloruro di mescalina per somministrazione orale pari a 500 mg di principio attivo, ha dato concentrazioni plasmatiche pari a 3,8 µg/ml dopo due ore dall'ingestione e 1,5 µg/ml dopo 7 ore dall'ingestione<sup>(32)</sup>.

**Bibliografia generale**

1. HALPERN JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United State. *Pharmacol Ther.* 2004; 102:131-8.
2. CROSBY DM, McLAUGHLIN JL. Cactus alkaloids.XIX. Crystallization of mescaline HCl and 3-methoxytyramine HCl from *Trichocereus pachanoi*. *Lloydia.* 1973; 36: 416-418.
3. HELMLIN H, BRENNEISEN R. Determination of psychotropic phenylalkylamine derivatives in biological matrices by high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection. *J Chromatogr.*1992; 593: 87-94.
4. PARDANANI JH, McLAUGHLIN JL, KONDRAT RW, COOKS RG. Cactus alkaloids.XXXVI. Mescaline and related compounds from *Trichocereus peruvianus*. *Lloydia.* 1977; 40: 585-90.
5. AGURELL S. Cactaceae alkaloids. I. *Lloydia.* 1969; 32: 206.
6. KOVAR KA. Chemistry and pharmacology of hallucinogens, entactogens and stimulants. *Pharmacopsychiatry.* 1998; 31: 69-72.
7. <http://www.ildiogene.it/EncyPages/Ency=mescalina.html>
8. TRULSON ME, CRISP T, HENDERSON LJ. Mescaline elicits behavioral effects in cats by an action at both serotonin and dopamine receptors. *Eur J Pharmacol.* 1983; 96: 151-154.
9. AGHAJANIAN GK, MAREK GJ. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology.* 1999; 21: 6S-23S.

10. SHULGIN AT. Mescaline: the chemistry and pharmacology of its analogs. *Lloydia*. 1973; 36: 46-58.
11. KAPADIA GJ, FAYEZ BN. Peyote constituents: chemistry, biogenesis, and biological effects. *J Pharm Sci*. 1970; 59:1699-1727.
12. LUDWIG AM, LEVINE J. Patterns of hallucinogenic drug abuse. *JAMA*. 1965; 191: 104-108.
13. JACOBSEN E. The clinical pharmacology of hallucinogens. *Clin Pharmacol Ther*. 1963; 4: 480-503.
14. HOLLISTER LE, HARTMAN AM. Mescaline, lysergic acid diethylamide and psilocybin: comparison of clinical syndromes, effects on color perception, and biochemical measures. *Compr Psychiatry*. 1962; 3: 235-241.
15. TEITELBAUM DT, WINGELETH DC. Diagnosis and management of recreational mescaline self-poisoning. *J Anal Toxicol*. 1977; 1: 36-37.
16. FEHRENBACH RA, SPITZER M. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. *Biol Psychiatry*. 1992; 32: 976-91.
17. DEMISCH L, KACZMARCZYK P, SEILER N. 3,4,5-Trimethoxybenzoic acid, a new mescaline metabolite in humans. *Drug Metab Dispos*. 1978; 6: 507-9.
18. KOSHIMURA I, IMAI H, HIDANO T, ENDO K, MOCHIZUKI H, KONDO T, MIZUNO Y. Dimethoxyphenylethylamine and tetrahydropapaverine are toxic to the nigrostriatal system. *Brain Res*. 1997; 773: 108-116.
19. HELLENHORN MJ, BARCELOUX DG. *Medical toxicology – Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988.
20. <http://www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp?calledFrom=lite>
21. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>
22. REYNOLDS PC, JINDRICH EJ. A mescaline associated fatality. *J Anal Toxicol*. 1985; 9: 183-184.
23. NOLTE KB, ZUMWALT RE. Fatal peyote ingestion associated with Mallory-Weiss lacerations. *West J Med*. 1999; 170: 328.
24. KLEBER HD. Prolonged adverse reactions from unsupervised use of hallucinogenic drugs. *J Nerv Ment Dis*. 1967; 144: 308-319.
25. SCHWARTZ RH. Mescaline: a survey. *Am Fam Physician*. 1988; 37: 122-124.
26. MARTIN WR & SLOAN JW. Pharmacology and classification of LSD-like hallucinogens. In Martin WR (ed) *Drug Addiction II: Amphetamine, Psychotogen, and Marijuana Dependence, Handbuch der Experimentellen Pharmacologie*, 42 Pt 2, Springer-Verlag. 1977: 368.
27. JELLIN JM, GREGORY P, BATZ F. Pharmacist's Letter/Prescribers's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 3rd edition, Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA. 2000: 825.
28. SPECK LB. Toxicity and effects of increasing doses of mescaline. *J Pharmacol Exp Ther*. 1957; 119: 78-84.
29. GILMORE HT. Peyote use during pregnancy. *South Dakota J Med*. 2001; 54: 27-29.
30. GEBER WF. Congenital malformations induced by mescaline, lysergic acid diethylamide, and bromolysergic acid in the hamster. *Science*. 1967; 158: 265-267.
31. HABRDOVA V, PETERS FT, THEOBALD DS, MAURER HH. Screening for and validated quantification of phenethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. *J Mass Spectrom*. 2005; 40: 785-795.
32. HENRY JL, EPLEY J, ROHRIG TP. The analysis and distribution of mescaline in post-mortem tissues. *J Anal. Toxicol*. 2003; 27: 381.

# Trichocereus peruvianus Br&R



**Nome:** *Trichocereus peruvianus*

**Famiglia:** *Cactaceae*

**Genere:** *Trichocereus*

**Specie:** *Trichocereus peruvianus*

**Sinonimi:** Torcia peruviana

**Provenienza:** Perù, sul versante Ovest delle Ande, ad un'altitudine di circa 2000 metri

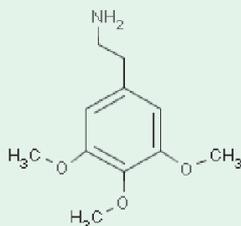
**Principio attivo:** mescalina, 3-metossitiramina, 3,4-dimetossifenetilamina, tiramina

Al genere *Trichocereus* appartengono circa 40 specie di piante diverse. Tra le varie specie di *Trichocereus*, si riconoscono almeno due specie il cui utilizzo a scopo ricreativo, a causa del loro contenuto in mescalina, è ben documentato: *Trichocereus pachanoi* ed il *Trichocereus peruvianus*. Essi hanno un aspetto molto simile: per entrambi si ritiene che il principale responsabile degli effetti psicoattivi generati a seguito della loro assunzione sia proprio la mescalina. Il cactus più comunemente conosciuto per il suo contenuto in mescalina è in realtà il peyote (*Lophophora williamsii*). Il suo contenuto in principio attivo è pari a circa il 1,5% in peso secco della pianta, sebbene siano state misurate concentrazioni pari sino al 6% in peso secco<sup>(1-2)</sup>. Il *Trichocereus peruvianus* contiene mescalina in quantità sovrapponibili a quelle del *Trichocereus pachanoi* (0,8% peso secco)<sup>(3)</sup>. Nel *Trichocereus peruvianus* sono state trovate anche tracce di tiramina (0,0085%) e 3-metossitiramina<sup>(3)</sup>. Secondo alcuni autori, tra le varie specie di *Trichocereus* è possibile riconoscere in linea di massima quelli che possono contenere mescalina in funzione della struttura della pianta adulta: in linea generale i cactus dalla classica forma “a candelabro”, possiedono mescalina, quelli dalla forma colonnare, no<sup>(4)</sup>.

La mescalina appartiene alla famiglia di composti conosciuti con il nome di fenetilammine: ciò la rende strutturalmente piuttosto diversa dalle altre droghe psichedeliche cosiddette “maggiori” (le indolammine) quali l'LSD (dietilamide dell'acido lisergico), la psilocibina, la dimetiltriptamide (DMT) ecc.<sup>(5)</sup>

La mescalina si assume per via orale. La forma venduta illegalmente 9 volte su 10 è generalmente ottenuta con l'estrazione del principio attivo dal cactus e si può presentare sottoforma di polvere, liquido o cristalli<sup>(6)</sup>.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Mescalina.

**Formula Molecolare:** C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (peso molecolare = 211,2).

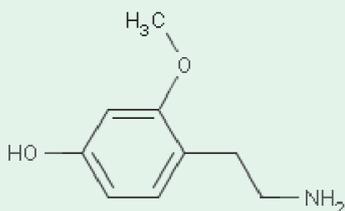
**Nome sistematico:** 3,4,5,-trimetossibenzenetanamina.

**Numero di registro CAS:** 54-04-6.

**Punto di fusione:** 35,5°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** acqua, alcol metilico.



**Nome:** 3-metossitiramina.

**Formula Molecolare:** C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (peso molecolare = 167,2).

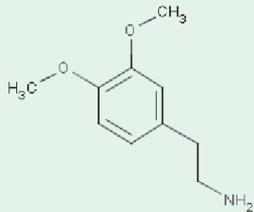
**Nome sistematico:** 4-(2-aminoetil)-3-metossifenolo.

**Numero di registro CAS:** 554-52-9.

**Punto di fusione:** 213-215 °C (forma cloridrato).

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** acqua.



**Nome:** 3,4 dimetossifeniletilamina.

**Formula Molecolare:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (peso molecolare = 181,2).

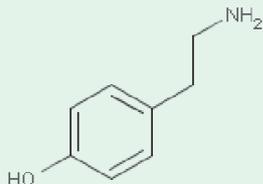
**Nome sistematico:** 3,4-dimetossifeniletilamina.

**Numero di registro CAS:** 120-20-7.

**Punto di fusione:** 12-15 °C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** acqua.



**Nome:** Tiramina.

**Formula Molecolare:** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO (peso molecolare = 137,1).

**Nome sistematico:** 4-(2-aminoetil)fenolo.

**Numero di registro CAS:** 51-67-2.

**Punto di fusione:** 165 °C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** acqua.

## Uso storico

Nell'America meridionale è presente un antico culto legato ad un cactus allucinogeno di grandi dimensioni, il *Trichocereus pachanoi*. I dati archeologici datano il rapporto dell'uomo con il *Trichocereus pachanoi* ai periodi preincasici. Non è chiaro se i popoli indios abbiano tradizionalmente utilizzato il *Trichocereus peruvianus* al pari del più conosciuto *Trichocereus pachanoi*.

## Uso attuale

Il consumo attuale del *Trichocereus* avviene soprattutto in ambito ricreazionale dove viene ricercato da coloro che desiderano sperimentare sostanze allucinogene legali. Viene venduto in Internet sia sottoforma di porzioni essiccate sia sottoforma di semi da far germinare in casa per ottenere la pianta adulta. Non è tuttavia una pianta il cui consumo a scopo ricreazionale è molto diffuso in Europa.

## Legislazione

In Italia il più famoso cactus "peyote" è inserito nella tabella I di cui all'articolo 14 del DPR 309/90 delle sostanze stupefacenti e psicotrope, così come il suo principio attivo, la mescalina, appunto. Il *Trichocereus pachanoi*, tuttavia, al pari del *Trichocereus peruvianus*, non è inserito come tale nella tabella delle sostanze stupefacenti e psicotrope, sicché è ad oggi possibile acquistare la pianta nel suo insieme o porzioni essiccate di essa, benchè sia proibito estrarre da questi la mescalina.

In Svizzera la mescalina è classificata tra le sostanze stupefacenti vietate.

Negli Stati Uniti il cactus San Pedro e gli altri cactus del genere *Trichocereus* contenenti mescalina non sono sottoposti a restrizioni, sebbene la mescalina sia inserita nella Schedule I statunitense. In molti altri paesi la detenzione e la commercializzazione del *Trichocereus pachanoi* non sono proibite, sebbene la loro commercializzazione in porzioni essiccate o l'estrazione di mescalina a partire dalla pianta siano perseguibili.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

Il principale componente dei funghi allucinogeni appartenenti al genere *Trichocereus* è la mescalina.

Sebbene il meccanismo d'azione della mescalina non sia stato ancora del tutto chiarito, sembra che gli effetti allucinogeni e comportamentali indotti dalla sostanza siano dovuti alla stimolazione, a livello del sistema nervoso centrale, dei recettori serotoninergici e dopaminergici<sup>(7)</sup>.

Recentemente è stato osservato che la mescalina (analogamente ad altri allucinogeni) agisce da agonista parziale dei recettori 5-HT<sub>2A</sub> per la serotonina, la stimolazione dei quali determina un maggiore rilascio di glutammato a livello della corteccia cerebrale che, a sua volta, sembra essere responsabile delle distorsioni cognitive, percettive e affettive causate dal composto<sup>(8)</sup>.

Alla dose di 350 mg, i primi effetti della mescalina si manifestano dopo circa 30 minuti dall'assunzione con nausea e vomito occasionalmente accompagnati da diarrea. Durante questa fase è possibile inoltre osservare tachicardia, palpitazioni, aumento della pressione arteriosa, respiro affannoso, midriasi e visione offuscata. Successivamente, dopo un'ora dall'assunzione, si palesano effetti di tipo psicotomimetico che si manifestano con allucinazioni visive e uditive, ansia, alterazioni della percezione sensoriale, tattile e spazio-temporale. Vengono riportati soprattutto fenomeni legati ad alterazioni visive quali lucichii, intensificazione della percezione dei colori, sinestesi cioè la capacità di percepire uno stimolo con una reazione propria di un altro senso (per es. la capacità di odorare i colori) e visione di immagini dalle forme ondulate. A livello sensoriale l'individuo manifesta una forte empatia nei confronti di oggetti inanimati o degli esseri viventi<sup>(9)</sup>.

Più raramente possono insorgere tendenze suicide, paura, comportamenti violenti e paranoie<sup>(10-13)</sup>. In alcuni casi sono stati segnalati anche episodi di flashback<sup>(14)</sup>.

Possono manifestarsi effetti che interessano la cute quali flushing, diaforesi e piloerezione<sup>(13-14)</sup>, mentre a carico dei muscoli si possono avere brividi, tremori, debolezza, ipertono muscolare e iperreflessia<sup>(10-12-13)</sup>.

Gli eventi e le sensazioni che hanno luogo sotto l'effetto della mescalina sono ricordati in maniera vivida da parte degli assuntori. In uno studio condotto su volontari sani è stato osservato che la somministrazione orale di una dose di mescalina pari a 500 mg ha generato dopo circa 3 – 4 ore uno stato psicotico acuto della durata di circa 12 – 15 ore<sup>(15)</sup>. Si stima inoltre che la minima dose efficace di mescalina somministrata per via intramuscolare in un uomo del peso medio di 80 kg, corrisponda a circa 200 mg. Un'intossicazione mescalinica di forte entità si manifesta ad un dosaggio pari a circa 3,75 mg/kg. In questo caso il picco di intossicazione si verifica entro 2 – 4 ore dall'assunzione e si risolve entro le successive 4 – 6 ore<sup>(1)</sup>.

Durante le prime due ore dall'assunzione, circa l'87 % della mescalina assorbita a livello intestinale viene escreta con le urine; di questa circa il 55 – 60 % viene escreta in forma immodificata mentre il 27 – 30 % viene metabolizzata ad acido 3,4,5 trimetossifenilacetico ed il 5 % viene trasformata in N-acetil-(3,4-dimetossi-5-idrossi)-fenilettilamina<sup>(16)</sup>.

Degli altri principi attivi presenti nei funghi del genere *Trichocereus*, la 3,4-dimetossifenetilamina ha dimostrato di possedere proprietà neurotossiche. Gli effetti neurotossici del composto sono stati dimostrati principalmente, nel ratto, a carico del sistema nigrostriatale<sup>(17)</sup>. La tiramina invece è un'ammina simpaticomimetica che non ha effetti evidenti sull'organismo quando viene assunta attraverso il cibo per via della rapida bio-trasformazione che subisce ad opera delle monoamminoossidasi (MAO) intestinali ed epatiche. Tuttavia nei pazienti sottoposti a terapie con inibitori delle MAO, il consumo di alimento contenenti più di 10 g di tiramina (per es. formaggi stagionati, alimenti fermentati) può scatenare crisi ipertensive di grave entità<sup>(18)</sup>.

## Tossicità

### Dati relativi alla tossicità acuta della mescalina<sup>(19)</sup>

Nell'uomo: TDL dopo somministrazione intramuscolare: 2,5 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 157 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 534 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione orale: 880 mg/kg.

Nel ratto: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 157 mg/kg.

Nel ratto: DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 534 mg/kg.

### Dati relativi alla tossicità acuta della 3-metossitiramina<sup>(20)</sup>

Non sono noti dati relativi alla tossicità della molecola.

### Dati relativi alla tossicità acuta della 3,4-dimetossifenilettilamina<sup>(20)</sup>

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 56 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 181 mg/kg.

### Dati relativi alla tossicità acuta della tiramina<sup>(20)</sup>

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 229 mg/kg.

Nel topo: LDL dopo somministrazione intraperitoneale: 800 mg/kg.

Nel topo: LDL dopo somministrazione sottocutanea: 225 mg/kg.

## Effetti avversi

L'assunzione di droghe contenenti mescalina raramente risulta letale. In letteratura sono riportati due casi clinici con esito fatale conseguenti all'uso della sostanza. Nel primo caso il decesso è stato causato da un trauma occorso in seguito al delirio indotto dalla droga. Il contenuto di mescalina nel sangue e nelle urine del paziente era rispettivamente di 9,7 e 1163 µg/ml<sup>(21)</sup>.

Nel secondo caso, manifestatosi in un uomo di 32 anni, l'intossicazione da mescalina ha generato delle lacerazioni esofagee (sindrome di Mallory-Weiss) seguite da accumulo di sangue nel lume gastrico e marcata emoaspirazione polmonare (causa della morte). La concentrazione plasmatica e quella urinaria di mescalina sono risultate rispettivamente pari a 0,48 µg/ml e 61 µg/ml. La sindrome di Mallory-Weiss è stata determinata probabilmente dal vomito profuso indotto dalla mescalina<sup>(22)</sup>.

L'uso della mescalina è stato anche associato all'insorgenza di psicosi persistenti, ansia e depressione<sup>(23)</sup>.

## Dipendenza e tolleranza

Spesso la mescalina può essere utilizzata in associazione ad altre droghe; ciò può condurre a fenomeni di dipendenza e tolleranza<sup>(24)</sup>. In particolare la mescalina può indurre tolleranza crociata nei confronti di altri allucinogeni quali LSD e psilocibina<sup>(25)</sup>. Nel caso specifico, la tolleranza (intesa come riduzione della risposta biologica ad una dose costante di principio attivo) tende comunque a regredire rapidamente entro un paio di giorni dalla sospensione dell'assunzione.

## Interazioni farmacologiche

La mescalina associata ad alcol o metadone può causare convulsioni, coma, rabdomiolisi e insufficienza renale<sup>(26)</sup>. La fisostigmina somministrata insieme alla mescalina ne incrementa il rischio di mortalità<sup>(26)</sup>.

Infine studi sull'animale da esperimento hanno dimostrato che la mescalina può incrementare gli effetti tossici indotti dal sovradosaggio di insulina<sup>(27)</sup>.

## Effetti in gravidanza

La mescalina può essere considerata un potenziale agente teratogeno<sup>(28)</sup>. Nel ratto, somministrata durante la gravidanza, causa una maggiore incidenza di aborti spontanei; inoltre malformazioni congenite e ridotto peso alla nascita sono stati osservati nei feti nati da animali trattati con l'alcaloide<sup>(29)</sup>.

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA MESCALINA IN PLASMA** (tratto da: HABRDOVA V, PETERS FT, THEOBALD DS, MAURER HH. Screening for and validated quantification of phenethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. *J Mass Spectrom.* 2005; 40: 785-795)<sup>(30)</sup>.

L'analisi viene eseguita su campioni di plasma di soggetti che hanno assunto quantità note di *Trichocereus pachanoi*, mediante gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa.

### **Estrazione del campione**

1 ml di plasma viene diluito con 2 ml di acqua distillata. Dopo aver aggiunto 0,1 ml di standard interno (mescalina-*d*<sub>9</sub> in acetone-trile, 1,0 µg/ml), il campione viene agitato con vortex e centrifugato per 3 minuti a 1000 g, quindi caricato su cartucce per estrazione in fase solida HCX precedentemente condizionate con 1 ml di alcol metilico ed 1 ml di acqua distillata. Dopo l'estrazione, le cartucce vengono lavate con 1 ml di acqua distillata, 1 ml di acido cloridrico 0,01 M e 2 ml di alcol metilico e quindi portate a secco. L'analita viene recuperato con 1 ml di alcol metilico-ammoniaca (98:2 v/v). Dopo aver portato a secco, si derivatizza con 20 µl di anidride eptafluorobutirrica per irradiazione con microonde per 5 minuti a 450 W. Quindi si aggiungono 0,1 ml di esano, si centrifuga per 15 secondi a 15000 g, si aggiungono 0,2 ml di tampone fosfato (Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0,5 M), si agita con vortex e si centrifuga per 2 minuti a 10000 g. La fase organica viene infine trasferita in una provetta da auto-campionatore, ed 1 µl di soluzione viene iniettata nel gas cromatografo.

**Condizioni strumentali**

Colonna capillare 5MS(0,25 mm x 30 m x 0,25  $\mu$ m)

Temperatura iniettore: 280°C

Gas: elio alla pressione di 11,60 psi

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 80°C per 30 secondi, poi aumentata a 310°C a 30°C/min, e mantenuta a questa temperatura per 2 minuti.

**Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate**

*Mescalina*: 6,40 minuti

*Mescalina*  $d_9$  (standard interno): 6,30 minuti

**Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate**

*Mescalina*: m/z 193, 206, 419

*Mescalina*  $d_9$  (standard interno): m/z 181, 194, 407

**Standard**

La mescalina-  $d_9$  utilizzata come standard è stata acquistata presso la ditta Promochem (Wesel, Germania).

Poiché la mescalina è inclusa nella tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art.14 del DPR n.309/90, il suo acquisto richiede autorizzazione ministeriale.

**CURVA DI CALIBRAZIONE**

Ad aliquote di un plasma blank (1 ml) vengono aggiunti 0,1 ml di soluzione contenente gli standard analitici sino ad ottenere concentrazioni pari a 5-500  $\mu$ g/l.

I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 10  $\mu$ g/L (controllo basso) 250  $\mu$ g/l (controllo medio) e 450  $\mu$ g/l (controllo alto) vengono preparati trasferendo in una provetta contenente plasma blank, un volume definito delle corrispondenti soluzioni contenenti gli standard analitici finché non viene raggiunto il volume finale desiderato. Ad esempio, per il controllo basso (10  $\mu$ g/l), ad un plasma blank vengono aggiunti 0,5 ml di una soluzione contenente mescalina (1,0 mg/l) sino a raggiungere un volume finale di 50,0 ml. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

**RISULTATI**

Una dose di cloruro di mescalina per somministrazione orale pari a 500 mg di principio attivo, ha dato concentrazioni plasmatiche pari a 3,8  $\mu$ g/ml dopo due ore dall'ingestione e 1,5  $\mu$ g/ml dopo 7 ore dall'ingestione<sup>(31)</sup>.

**Bibliografia generale**

1. HALPERN JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United State. *Pharmacol Ther.* 2004; 102:131-138.
2. CROSBY DM, McLAUGHLIN JL. Cactus alkaloids.XIX. Crystallization of mescaline HCl and 3-methoxytyramine HCl from *Trichocereus pachanoi*. *Lloydia.* 1973; 36: 416-418.
3. PARDANANI JH, McLAUGHLIN JL, KONDRAT RW, COOKS RG. Cactus alkaloids.XXXVI. Mescaline and related compounds from *Trichocereus peruvianus*. *Lloydia.* 1977; 40: 585-590.
4. AGURELL S. Cactaceae alkaloids. I. *Lloydia.* 1969; 32: 206.
5. KOVAR KA. Chemistry and pharmacology of hallucinogens, entactogens and stimulants. *Pharmacopsychiatry.* 1998; 31: 69-72.
6. <http://www.ildiogene.it/EncyPages/Ency=mescalina.html>
7. TRULSON ME, CRISP T, HENDERSON LJ. Mescaline elicits behavioral effects in cats by an action at both serotonin and dopamine receptors. *Eur J Pharmacol.* 1983; 96: 151-154.
8. AGHAJANIAN GK, MAREK GJ. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology.* 1999; 21:16S-23S.
9. SHULGIN AT. Mescaline: the chemistry and pharmacology of its analogs. *Lloydia.* 1973; 36: 46-58.
10. KAPADIA GJ, FAYEZ BN. Peyote constituents: chemistry, biogenesis, and biological effects. *J Pharm Sci.* 1970; 59: 1699-1727.

11. LUDWIG AM, LEVINE J. Patterns of hallucinogenic drug abuse. *JAMA*. 1965; 191: 104-108.
12. JACOBSEN E. The clinical pharmacology of hallucinogens. *Clin Pharmacol Ther*. 1963; 4: 480-503.
13. HOLLISTER LE, HARTMAN AM. Mescaline, lysergic acid diethylamide and psilocybin: comparison of clinical syndromes, effects on color perception, and biochemical measures. *Compr Psychiatry*. 1962; 3: 235-241.
14. TEITELBAUM DT, WINGELETH DC. Diagnosis and management of recreational mescaline self-poisoning. *J Anal Toxicol*. 1977; 1: 36-37.
15. FEHRENBACH RA, SPITZER M. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. *Biol Psychiatry*. 1992; 32: 976-991.
16. DEMISCH L, KACZMARCZYK P, SEILER N. 3,4,5-Trimethoxybenzoic acid, a new mescaline metabolite in humans. *Drug Metab Dispos*. 1978; 6: 507-509.
17. KOSHIMURA I, IMAI H, HIDANO T, ENDO K, MOCHIZUKI H, KONDO T, MIZUNO Y. Dimethoxyphenylethylamine and tetrahydropapaverine are toxic to the nigrostriatal system. *Brain Res*. 1997; 773: 108-116.
18. HELLENHORN MJ, BARCELOUX DG. *Medical toxicology – Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988.
19. <http://www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp?calledFrom=lite>
20. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>
21. REYNOLDS PC, JINDRICH EJ. A mescaline associated fatality. *J Anal Toxicol*. 1985; 9: 183-184.
22. NOLTE KB, ZUMWALT RE. Fatal peyote ingestion associated with Mallory-Weiss lacerations. *West J Med*. 1999; 170: 328.
23. KLEBER HD. Prolonged adverse reactions from unsupervised use of hallucinogenic drugs. *J Nerv Ment Dis*. 1967; 144: 308-319.
24. SCHWARTZ RH. Mescaline: a survey. *Am Fam Physician*. 1988; 37: 122-124.
25. MARTIN WR, SLOAN JW. Pharmacology and classification of LSD-like hallucinogens. In Martin WR (ed) *Drug Addiction II: Amphetamine, Psychotogen, and Marijuana Dependence*, *Handbuch der Experimentellen Pharmacologie*, 42 Pt 2, Springer-Verlag. 1977: 368.
26. JELLIN JM, GREGORY P, BATZ F. Pharmacist's Letter/Prescribers's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 3rd edition, Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA. 2000: 825.
27. SPECK LB. Toxicity and effects of increasing doses of mescaline. *J Pharmacol Exp Ther*. 1957; 119: 78-84.
28. GILMORE HT. Peyote use during pregnancy. *South Dakota J Med*. 2001; 54: 27-29.
29. GEBER WF. Congenital malformations induced by mescaline, lysergic acid diethylamide, and bromolysergic acid in the hamster. *Science*. 1967; 158: 265-267.
30. HABRDOVA V, PETERS FT, THEOBALD DS, MAURER HH. Screening for and validated quantification of phenethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. *J Mass Spectrom*. 2005; 40: 785-795.
31. HENRY JL, EPLEY J, ROHRIG TP. The analysis and distribution of mescaline in post-mortem tissues. *J Anal. Toxicol*. 2003; 27: 381.

# Trichocereus validus (Monv.) Bacbg



**Nome:** *Trichocereus validus*

**Famiglia:** *Cactaceae*

**Genere:** *Trichocereus*

**Specie:** *Trichocereus validus*

**Sinonimi:** non conosciuti

**Provenienza:** Bolivia

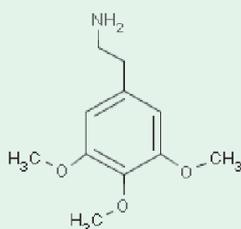
**Principio attivo:** mescalina

Al genere *Trichocereus* appartengono circa 40 specie di piante diverse. Tra le varie specie di *Trichocereus*, si riconoscono almeno due specie, il *Trichocereus pachanoi* ed il *Trichocereus peruvianus*, il cui contenuto in mescalina è ben conosciuto e documentato. *Trichocereus pachanoi* e *Trichocereus peruvianus* hanno un aspetto molto simile: per entrambi si ritiene che il principale responsabile degli effetti psicoattivi generati a seguito della loro assunzione sia proprio la mescalina. Tra gli altri cactus appartenenti al genere *Trichocereus*, troviamo il *Trichocereus validus*, con un contenuto in alcaloidi superiore agli 0,5 mg/g di peso fresco della pianta, e con la mescalina che rappresenta oltre il 50% dell'intera frazione di alcaloidi presenti, cioè, mediamente, lo 0,025% in peso fresco (~0,25mg/g)<sup>(1)</sup>. Secondo alcuni autori, tra le varie specie di *Trichocereus* è possibile riconoscere in linea di massima quelli che possono contenere mescalina in funzione della struttura della pianta adulta: in linea generale i cactus dalla classica forma "a candelabro", possiedono mescalina, quelli dalla forma colonnare, no<sup>(2)</sup>.

La mescalina appartiene alla famiglia di composti conosciuti con il nome di fenetilammine: ciò la rende strutturalmente piuttosto diversa dalle altre droghe psichedeliche cosiddette "maggiori" (le indolammine) quali l'LSD (dietilamide dell'acido lisergico), la psilocibina, la dimetiltriptamide (DMT) ecc.<sup>(3)</sup>.

La mescalina si assume per via orale. La forma venduta illegalmente 9 volte su 10 è ottenuta con l'estrazione del principio attivo dai cactus e si può presentare sottoforma di polvere, liquido o cristalli<sup>(4)</sup>.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Mescalina.

**Formula Molecolare:** C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (peso molecolare = 211,25).

**Nome sistematico:** 3,4,5,-trimetossibenzenetanamina.

**Numero di registro CAS:** 54-04-6.

**Punto di fusione:** 35,5°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** acqua, alcol metilico.

## Uso storico

Nell'America meridionale è presente un antico culto legato ad un cactus allucinogeno di grandi dimensioni, il *San Pedro* (*Trichocereus pachanoi*), appunto, che cresce in Perù e in Ecuador, in particolare nelle regioni andine. I dati archeologici datano il rapporto dell'uomo con il San Pedro ai periodi preincaici. È possibile affermare che i culti del peyote o del San Pedro si siano sviluppati in relazione alle regioni geografiche dove essi crescono naturalmente. Così, mentre il peyote viene tradizionalmente utilizzato dagli sciamani del Messico, il San Pedro viene utilizzato dagli sciamani delle regioni andine. Non si conosce un uso parallelo del *Trichocereus validus* tra le popolazioni indigene sudamericane.

## Uso attuale

Il consumo attuale dei *Trichocereus* avviene soprattutto in ambito ricreazionale dove viene ricercato da coloro che desiderano sperimentare sostanze allucinogene legali. Viene venduto in Internet sia sottoforma di porzioni essiccate sia sottoforma di semi da far germinare in casa per ottenere la pianta adulta. Non è tuttavia una pianta il cui consumo a scopo ricreazionale è molto diffuso in Europa.

## Legislazione

In Italia il più famoso cactus “peyote” è inserito nella tabella I di cui all’articolo 14 del DPR 309/90 delle sostanze stupefacenti e psicotrope, così come il suo principio attivo, la mescalina, appunto. Il *Trichocereus validus*, tuttavia, al pari del *Trichocereus peruvianus* e il *Trichocereus pachanoi*, non è inserito come tale nella tabella delle sostanze stupefacenti e psicotrope, sicché è ad oggi possibile acquistare la pianta nel suo insieme o porzioni essiccate di essa, benchè sia proibito estrarre da questi la mescalina.

In Svizzera la mescalina è classificata tra le sostanze stupefacenti vietate.

Negli Stati Uniti il cactus San Pedro e gli altri cactus del genere *Trichocereus* contenenti mescalina non sono sottoposti a restrizioni, sebbene la mescalina sia inserita nella Schedule I statunitense. In molti altri paesi la detenzione e la commercializzazione del *Trichocereus pachanoi* non sono proibite, sebbene la loro commercializzazione in porzioni essiccate o l'estrazione di mescalina a partire dalla pianta siano perseguibili.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

Il principale componente dei funghi allucinogeni appartenenti al genere *Trichocereus* è la mescalina.

Sebbene il meccanismo d’azione della mescalina non sia stato ancora del tutto chiarito, sembra che gli effetti allucinogeni e comportamentali indotti dalla sostanza siano dovuti alla stimolazione, a livello del sistema nervoso centrale, dei recettori serotoninergici e dopaminergici<sup>(6)</sup>.

Recentemente è stato osservato che la mescalina (analogamente ad altri allucinogeni) agisce da agonista parziale dei recettori 5-HT<sub>2A</sub> per la serotonina, la stimolazione dei quali determina un maggiore rilascio di glutammato a livello della corteccia cerebrale che, a sua volta, sembra essere responsabile delle distorsioni cognitive, percettive e affettive causate dal composto<sup>(6)</sup>.

Alla dose di 350 mg, i primi effetti della mescalina si manifestano dopo circa 30 minuti dall’assunzione con nausea e vomito occasionalmente accompagnati da diarrea. Durante questa fase è possibile inoltre osservare tachicardia, palpitazioni, aumento della pressione arteriosa, respiro affannoso, midriasi e visione offuscata. Successivamente, dopo un’ora dall’assunzione, si palesano effetti di tipo psicomimetico che si manifestano con allucinazioni visive e uditive, ansia, alterazioni della percezione sensoriale, tattile e spazio-temporale. Vengono riportati soprattutto fenomeni legati ad alterazioni visive quali luccichii, intensificazione della percezione dei colori, sinestesie cioè la capacità di percepire uno stimolo con una reazione propria di un altro senso (per es. la capacità di odorare i colori) e visione di immagini dalle forme ondulate. A livello sensoriale l’individuo manifesta una forte empatia nei confronti di oggetti inanimati o degli esseri viventi<sup>(7)</sup>.

Più raramente possono insorgere tendenze suicide, paura, comportamenti violenti e paranoie<sup>(8-11)</sup>. In alcuni casi sono stati segnalati anche episodi di flashback<sup>(12)</sup>.

Possono manifestarsi effetti che interessano la cute quali flushing, diaforesi e piloerezione<sup>(11-12)</sup>, mentre a carico dei muscoli si possono avere brividi, tremori, debolezza, ipertono muscolare e iperreflessia<sup>(8-10-11)</sup>.

Gli eventi e le sensazioni che hanno luogo sotto l’effetto della mescalina sono ricordati in maniera vivida da parte degli assuntori. In uno studio condotto su volontari sani è stato osservato che la somministrazione orale di una dose di mescalina pari a 500 mg ha generato dopo circa 3 – 4 ore uno stato psicotico acuto della durata di circa 12 – 15 ore<sup>(13)</sup>. Si stima inoltre che la minima dose efficace di mescalina somministrata per via intramuscolare in un uomo del peso medio di 80 kg, corrisponda a circa 200 mg. Un’intossicazione mescalinica di forte entità si manifesta ad un dosaggio pari a circa 3,75 mg/kg. In questo caso il picco di intossicazione si verifica entro 2 – 4 ore dall’assunzione e si risolve entro le successive 4 – 6 ore<sup>(14)</sup>.

Durante le prime due ore dall’assunzione, circa l’87% della mescalina assorbita a livello intestinale viene escreta con le urine; di questa circa il 55 – 60% viene escreta in forma immodificata mentre il 27 – 30% viene metabolizzata ad acido 3,4,5-trimetossifenilacetico ed il 5% viene trasformata in N-acetil-(3,4-dimetossi-5-idrossi)-feniletilamina<sup>(15)</sup>.

## Tossicità

### Dati relativi alla tossicità acuta della mescalina <sup>(16)</sup>

Nell'uomo: TDL dopo somministrazione intramuscolare: 2,5 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 157 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 534 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione orale: 880 mg/kg.

Nel ratto: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 157 mg/kg.

Nel ratto: DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 534 mg/kg.

## Effetti avversi

L'assunzione di droghe contenenti mescalina raramente risulta letale. In letteratura sono riportati due casi clinici con esito fatale conseguenti all'uso della sostanza. Nel primo caso il decesso è stato causato da un trauma occorso in seguito al delirio indotto dalla droga. Il contenuto di mescalina nel sangue e nelle urine del paziente era rispettivamente di 9,7 e 1163 µg/ml <sup>(17)</sup>.

Nel secondo caso, manifestatosi in un uomo di 32 anni, l'intossicazione da mescalina ha generato delle lacerazioni esofagee (sindrome di Mallory-Weiss) seguite da accumulo di sangue nel lume gastrico e marcata emoaspirazione polmonare (causa della morte). La concentrazione plasmatica e quella urinaria di mescalina sono risultate rispettivamente pari a 0,48 µg/l e 61 µg/l. La sindrome di Mallory-Weiss è stata determinata probabilmente dal vomito profuso indotto dalla mescalina <sup>(18)</sup>.

L'uso della mescalina è stato anche associato all'insorgenza di psicosi persistenti, ansia e depressione <sup>(19)</sup>.

## Dipendenza e tolleranza

Spesso la mescalina può essere utilizzata in associazione ad altre droghe; ciò può condurre a fenomeni di dipendenza e tolleranza <sup>(20)</sup>. In particolare la mescalina può indurre tolleranza crociata nei confronti di altri allucinogeni quali LSD e psilocibina <sup>(21)</sup>. Nel caso specifico, la tolleranza (intesa come riduzione della risposta biologica ad una dose costante di principio attivo) tende comunque a regredire rapidamente entro un paio di giorni dalla sospensione dell'assunzione.

## Interazioni farmacologiche

La mescalina associata ad alcol o metadone può causare convulsioni, coma, rabdomiolisi e insufficienza renale <sup>(22)</sup>. La fisostigmina somministrata insieme alla mescalina ne incrementa il rischio di mortalità <sup>(22)</sup>.

Infine studi sull'animale da esperimento hanno dimostrato che la mescalina può incrementare gli effetti tossici indotti dal sovradosaggio di insulina <sup>(23)</sup>.

## Effetti in gravidanza

La mescalina può essere considerata un potenziale agente teratogeno <sup>(24)</sup>. Nel ratto, somministrata durante la gravidanza, causa una maggiore incidenza di aborti spontanei; inoltre malformazioni congenite e ridotto peso alla nascita sono stati osservati nei feti nati da animali trattati con l'alcaloide <sup>(25)</sup>.

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA MESCALINA IN PLASMA** (tratto da: HABRDOVA V, PETERS FT, THEOBALD DS, MAURER HH. Screening for and validated quantification of phenethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. J Mass Spectrom. 2005; 40: 785-95). <sup>(26)</sup>

L'analisi viene eseguita su campioni di plasma di soggetti che hanno assunto quantità note di *Trichocereus validus*, mediante gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa.

### **Estrazione del campione**

1 ml di plasma viene diluito con 2 ml di acqua distillata. Dopo aver aggiunto 0,1 ml di standard interno (mescalina- $d_9$  in acetonitrile, 1,0  $\mu\text{g/ml}$ ), il campione viene agitato con vortex e centrifugato per 3 minuti a 1000 g, quindi caricato su cartucce per estrazione in fase solida HCX precedentemente condizionate con 1 ml di alcol metilico ed 1 ml di acqua distillata. Dopo l'estrazione, le cartucce vengono lavate con 1 ml di acqua distillata, 1 ml di acido cloridrico 0,01 M e 2 ml di alcol metilico e quindi portate a secco. L'analita viene recuperato con 1 ml di alcol metilico-ammoniaca (98:2 v/v). Dopo aver portato a secco, si derivatizza con 20  $\mu\text{l}$  di anidride eptafluorobutirrica per irradiazione con microonde per 5 minuti a 450 W. Quindi si aggiungono 0,1 ml di esano, si centrifuga per 15 secondi a 15000 g, si aggiungono 0,2 ml di tampone fosfato ( $\text{Na}_3\text{PO}_4$  0,5 M), si agita con vortex e si centrifuga per 2 minuti a 10000 g. La fase organica viene infine trasferita in una provetta da autocampionatore, ed 1  $\mu\text{l}$  di soluzione viene iniettata nel gas cromatografo.

### **Condizioni strumentali**

Colonna capillare 5MS (0,25 mm x 30 m x 0,25  $\mu\text{m}$ )

Temperatura iniettore: 280°C

Gas: elio alla pressione di 11,60 psi

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 80°C per 30 secondi, poi aumentata a 310°C a 30°C/min, e mantenuta a questa temperatura per 2 minuti.

### **Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate**

Mescalina: 6,40 minuti

Mescalina  $d_9$  (standard interno): 6,30 minuti

### **Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate**

Mescalina: m/z 193, 206, 419

Mescalina  $d_9$  (standard interno): m/z 181, 194, 407

### **Standard**

La mescalina-  $d_9$  utilizzata come standard è stata acquistata presso la ditta Promochem (Wesel, Germania).

Poiché la mescalina è inclusa nella tabella 1 delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art.14 del DPR n.309/90, il suo acquisto richiede autorizzazione ministeriale.

## **CURVA DI CALIBRAZIONE**

Ad aliquote di un plasma blank (1 ml) vengono aggiunti 0,1 ml di soluzione contenente gli standard analitici sino ad ottenere concentrazioni pari a 5-500  $\mu\text{g/l}$ .

I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 10  $\mu\text{g/l}$  (controllo basso) 250  $\mu\text{g/l}$  (controllo medio) e 450  $\mu\text{g/l}$  (controllo alto) vengono preparati trasferendo in una provetta contenente plasma blank, un volume definito delle corrispondenti soluzioni contenenti gli standard analitici finché non viene raggiunto il volume finale desiderato. Ad esempio, per il controllo basso (10  $\mu\text{g/l}$ ), ad un plasma blank vengono aggiunti 0,5 ml di una soluzione contenente mescalina (1,0 mg/l) sino a raggiungere un volume finale di 50,0 ml. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

## **RISULTATI**

Una dose di cloruro di mescalina per somministrazione orale pari a 500 mg di principio attivo, ha dato concentrazioni plasmatiche pari a 3,8  $\mu\text{g/ml}$  dopo due ore dall'ingestione e 1,5  $\mu\text{g/ml}$  dopo 7 ore dall'ingestione<sup>(27)</sup>.

## Bibliografia generale

1. AGURELL S. Cactaceae alkaloids. X. Alkaloids of *Trichocereus* species and some other caacti. *Lloydia*. 1971; 34: 183-187.
2. AGURELL S. Cactaceae alkaloids. I. *Lloydia*. 1969; 32: 206
3. KOVAR KA. Chemistry and pharmacology of hallucinogens, entactogens and stimulants. *Pharmacopsychiatry*. 1998; 31: 69-72.
4. <http://www.ildiogene.it/EncyPages/Ency=mescalina.html>
5. TRULSON ME, CRISP T, HENDERSON LJ. Mescaline elicits behavioral effects in cats by an action at both serotonin and dopamine receptors. *Eur J Pharmacol*. 1983; 96: 151-154.
6. AGHAJANIAN GK, MAREK GJ. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 21: 16S-23S.
7. SHULGIN AT. Mescaline: the chemistry and pharmacology of its analogs. *Lloydia*. 1973; 36: 46-58.
8. KAPADIA GJ & FAYEZ BN. Peyote constituents: chemistry, biogenesis, and biological effects. *J Pharm Sci* 1970; 59: 1699-1727.
9. LUDWIG AM & LEVINE J. Patterns of hallucinogenic drug abuse. *JAMA*. 1965; 191: 104-108.
10. JACOBSEN E. The clinical pharmacology of hallucinogens. *Clin Pharmacol Ther*. 1963; 4: 480-503.
11. HOLLISTER LE, HARTMAN AM. Mescaline, lysergic acid diethylamide and psilocybin: comparison of clinical syndromes, effects on color perception, and biochemical measures. *Compr Psychiatry*. 1962; 3: 235-241.
12. TEITELBAUM DT, WINGELETH DC. Diagnosis and management of recreational mescaline self-poisoning. *J Anal Toxicol*. 1977; 1: 36-37.
13. FEHRENBACH RA, SPITZER M. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. *Biol Psychiatry*. 1992; 32: 976-91.
14. HALPERN JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United State. *Pharmacol Ther*. 2004; 102: 131-138.
15. DEMISCH L, KACZMARCZYK P, SEILER N. 3,4,5-Trimethoxybenzoic acid, a new mescaline metabolite in humans. *Drug Metab Dispos*. 1978; 6: 507-509.
16. <http://www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp?calledFrom=lite>
17. REYNOLDS PC, JINDRICH EJ. A mescaline associated fatality. *J Anal Toxicol*. 1985; 9: 183-184.
18. NOLTE KB, ZUMWALT RE. Fatal peyote ingestion associated with Mallory-Weiss lacerations. *West J Med*. 1999; 170: 328.
19. KLEBER HD. Prolonged adverse reactions from unsupervised use of hallucinogenic drugs. *J Nerv Ment Dis*. 1967; 144: 308-319.
20. SCHWARTZ RH. Mescaline: a survey. *Am Fam Physician*. 1988; 37: 122-124.
21. MARTIN WR & SLOAN JW. Pharmacology and classification of LSD-like hallucinogens. In Martin WR (ed) *Drug Addiction II: Amphetamine, Psychotogen, and Marihuana Dependence*, Handbuch der Experimentellen Pharmacologie, 42 Pt 2, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1977: 368.
22. JELLIN JM, GREGORY P, & BATZ F. Pharmacist's Letter/Prescribers's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 3rd edition, Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA. 2000: 825.
23. SPECK LB. Toxicity and effects of increasing doses of mescaline. *J Pharmacol Exp Ther*. 1957; 119: 78-84.
24. GILMORE HT. Peyote use during pregnancy. *South Dakota J Med*. 2001; 54: 27-29.
25. GEBER WF. Congenital malformations induced by mescaline, lysergic acid diethylamide, and bromolysergic acid in the hamster. *Science*. 1967; 158: 265-267.
26. HABRDOVA V, PETERS FT, THEOBALD DS, MAURER HH. Screening for and validated quantification of phenethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. *J Mass Spectrom*. 2005; 40: 785-95.
27. HENRY JL, EPLEY J, ROHRIG TP. The analysis and distribution of mescaline in post-mortem tissues. *J Anal. Toxicol*. 2003; 27: 381.

## Trichocereus werdermannianus Bacbg.



**Nome:** *Trichocereus werdermannianus*

**Famiglia:** Cactaceae

**Genere:** *Trichocereus*

**Specie:** *Trichocereus werdermannianus*

**Sinonimi:** non conosciuti

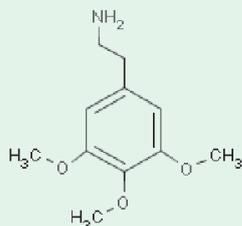
**Provenienza:** Sud America

**Principio attivo:** mescalina, 3-metossitiramina, 3,4-dimetossifenetilamina

Al genere *Trichocereus* appartengono circa 40 specie di piante diverse. Tra le varie specie di *Trichocereus*, si riconoscono almeno due specie, il *Trichocereus pachanoi* ed il *Trichocereus peruvianus*, il cui contenuto in mescalina è ben conosciuto e documentato. *Trichocereus pachanoi* e *Trichocereus peruvianus* hanno un aspetto molto simile: per entrambi si ritiene che il principale responsabile degli effetti psicoattivi generati a seguito della loro assunzione sia proprio la mescalina. Tra gli altri cactus appartenenti al genere *Trichocereus*, troviamo il *Trichocereus werdermannianus*, con un contenuto in alcaloidi variabile tra 0,1 e 0,5 mg/g di peso fresco della pianta, e con la mescalina che rappresenta oltre il 50% dell'intera frazione di alcaloidi presenti, cioè, mediamente, lo 0,05% in peso fresco<sup>(1)</sup>. La 3,4-dimetossifenetilamina e la 3-metossitiramina sono state trovate in percentuali che vanno dall'1 al 10% dell'intera frazione di alcaloidi presenti in *Trichocereus werdermannianus*, dunque, mediamente lo 0,0015% in peso fresco (~0,015 mg/g)<sup>(1)</sup>. Secondo alcuni autori, tra le varie specie di *Trichocereus* è possibile riconoscere in linea di massima quelli che possono contenere mescalina in funzione della struttura della pianta adulta: in linea generale i cactus dalla classica forma "a candelabro", possiedono mescalina, quelli dalla forma colonnare, no<sup>(1)</sup>.

La mescalina appartiene alla famiglia di composti conosciuti con il nome di fenetilammine: ciò la rende strutturalmente piuttosto diversa dalle altre droghe psichedeliche cosiddette "maggiori" (le indolammine) quali l'LSD (dietilamide dell'acido lisergico), la psilocibina, la dimetiltriptamide (DMT) ecc.<sup>(2)</sup>.

### Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Mescalina.

**Formula Molecolare:** C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (peso molecolare = 211,2).

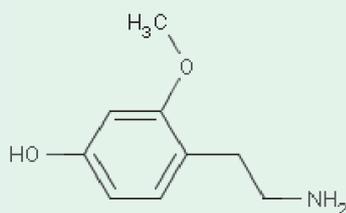
**Nome sistematico:** 3,4,5-trimetossibenzenetanamina.

**Numero di registro CAS:** 54-04-6.

**Punto di fusione:** 35,5°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** acqua, alcol metilico.



**Nome:** 3-metossitiramina.

**Formula Molecolare:** C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (peso molecolare = 167,2).

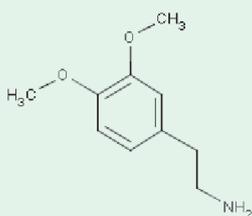
**Nome sistematico:** 4-(2-aminoetil)-3-metossifenolo.

**Numero di registro CAS:** 554-52-9.

**Punto di fusione:** 213-215 °C (forma cloridrato).

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** acqua.



**Nome:** 3,4 dimetossifeniletilamina.

**Formula Molecolare:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (peso molecolare = 181,2).

**Nome sistematico:** 3,4-dimetossifeniletilamina.

**Numero di registro CAS:** 120-20-7.

**Punto di fusione:** 12-15 °C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** acqua.

## Uso storico

Nell'America meridionale è presente un antico culto legato ad un cactus allucinogeno di grandi dimensioni, il *San Pedro* (*Trichocereus pachanoi*), appunto, che cresce in Perù e in Ecuador, in particolare nelle regioni andine. I dati archeologici datano il rapporto dell'uomo con il San Pedro ai periodi preincaici. È possibile affermare che i culti del peyote o del San Pedro si siano sviluppati in relazione alle regioni geografiche dove essi crescono naturalmente. Così, mentre il peyote viene tradizionalmente utilizzato dagli sciamani del Messico, il San Pedro viene utilizzato dagli sciamani delle regioni andine. Non si conosce un uso parallelo del *Trichocereus werdermannianus* tra le popolazioni indigene sudamericane.

## Uso attuale

Il consumo attuale dei *Trichocereus* avviene soprattutto in ambito ricreazionale dove viene ricercato da coloro che desiderano sperimentare sostanze allucinogene legali. Viene venduto in Internet sia sottoforma di porzioni essiccate sia sottoforma di semi da far germinare in casa per ottenere la pianta adulta. Non è tuttavia una pianta il cui consumo a scopo ricreazionale è molto diffuso in Europa.

## Legislazione

In Italia il più famoso cactus "peyote" è inserito nella tabella I di cui all'articolo 14 del DPR 309/90 delle sostanze stupefacenti e psicotrope, così come il suo principio attivo, la mescalina. Il *Trichocereus werdermannianus*, tuttavia, non è inserito come tale nella tabella delle sostanze stupefacenti e psicotrope, sicché è ad oggi possibile acquistare la pianta nel suo insieme o porzioni essiccate di essa, benchè sia proibito estrarre da questo la mescalina. Negli Stati Uniti il cactus San Pedro e gli altri cactus del genere *Trichocereus* contenenti mescalina non sono sottoposti a restrizioni, sebbene la mescalina sia inserita nella Schedule I statunitense.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

Il principale componente dei funghi allucinogeni appartenenti al genere *Trichocerus* è la mescalina.

Sebbene il meccanismo d'azione della mescalina non sia stato ancora del tutto chiarito, sembra che gli effetti allucinogeni e comportamentali indotti dalla sostanza siano dovuti alla stimolazione, a livello del sistema nervo centrale, dei recettori serotoninergici e dopaminergici<sup>(4)</sup>.

Recentemente è stato osservato che la mescalina (analogamente ad altri allucinogeni) agisce da agonista parziale dei recettori 5-HT<sub>2A</sub> per la serotonina, la stimolazione dei quali determina un maggiore rilascio di glutammato a livello della corteccia cerebrale che, a sua volta, sembra essere responsabile delle distorsioni cognitive, percettive e affettive causate dal composto<sup>(5)</sup>.

Alla dose di 350 mg, i primi effetti della mescalina si manifestano dopo circa 30 minuti dall'assunzione con nausea e vomito occasionalmente accompagnati da diarrea. Durante questa fase è possibile inoltre osservare tachicardia, palpitazioni, aumento della pressione arteriosa, respiro affannoso, midriasi e visione offuscata. Successivamente, dopo un'ora dall'assunzione, si palesano effetti di tipo psicomimetico che si manifestano con allucinazioni visive e uditive, ansia, alterazioni della percezione sensoriale, tattile e spazio-temporale. Vengono riportati soprattutto fenomeni legati ad alterazioni visive quali luccichii, intensificazione della percezione dei colori, sinestesi cioè la capacità di percepire uno stimolo con una reazione propria di un altro senso (per es. la capacità di odorare i colori) e visione di immagini dalle forme ondulate. A livello sensoriale l'individuo manifesta una forte empatia nei confronti di oggetti inanimati o degli esseri viventi<sup>(6)</sup>.

Più raramente possono insorgere tendenze suicide, paura, comportamenti violenti e paranoie<sup>(7-10)</sup>. In alcuni casi sono stati segnalati anche episodi di flashback<sup>(11)</sup>.

Possono manifestarsi effetti che interessano la cute quali flushing, diaforesi e piloerezione<sup>(10-11)</sup>, mentre a carico dei muscoli si possono avere brividi, tremori, debolezza, ipertono muscolare e iperreflessia<sup>(7-9-10)</sup>.

Gli eventi e le sensazioni che hanno luogo sotto l'effetto della mescalina sono ricordati in maniera vivida da parte degli assuntori.

In uno studio condotto su volontari sani è stato osservato che la somministrazione orale di una dose di mescalina pari a 500 mg ha generato dopo circa 3 – 4 ore uno stato psicotico acuto della durata di circa 12 – 15 ore<sup>(12)</sup>. Si stima inoltre che la minima dose efficace di mescalina somministrata per via intramuscolare in un uomo del peso medio di 80 kg, corrisponda a circa 200 mg. Un'intossicazione mescalinica di forte entità si manifesta ad un dosaggio pari a circa 3,75 mg/kg. In questo caso il picco di intossicazione si verifica entro 2 – 4 ore dall'assunzione e si risolve entro le successive 4 – 6 ore<sup>(13)</sup>.

Durante le prime due ore dall'assunzione, circa l'87% della mescalina assorbita a livello intestinale viene escreta con le urine; di questa circa il 55 – 60% viene escreta in forma immodificata mentre il 27 – 30% viene metabolizzata ad acido 3,4,5 trime-tossifenilacetico ed il 5% viene trasformata in N-acetil-(3,4-dimetossi-5-idrossi)-fenilettilamina<sup>(14)</sup>.

Degli altri principi attivi presenti nei funghi del genere *Trichocereus*, la 3,4-dimetossifenetilamina ha dimostrato di possedere proprietà neurotossiche. Gli effetti neurotossici del composto sono stati dimostrati principalmente, nel ratto, a carico del sistema nigrostriatale<sup>(15)</sup>. La tiramina invece è un'ammina simpaticomimetica che non ha effetti evidenti sull'organismo quando viene assunta attraverso il cibo per via della rapida bio-trasformazione che subisce ad opera delle monoamminoossidasi (MAO) intestinali ed epatiche. Tuttavia nei pazienti sottoposti a terapie con inibitori delle MAO, il consumo di alimenti contenenti più di 10 g di tiramina (per es. formaggi stagionati, alimenti fermentati) può scatenare crisi ipertensive di grave entità<sup>(16)</sup>.

## Tossicità

### Dati relativi alla tossicità acuta della mescalina<sup>(17)</sup>

Nell'uomo: TDL dopo somministrazione intramuscolare: 2,5 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 157 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 534 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione orale: 880 mg/kg.

Nel ratto: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 157 mg/kg.

Nel ratto: DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 534 mg/kg.

### Dati relativi alla tossicità acuta della 3-metossitiramina<sup>(18)</sup>

Non sono noti dati relativi alla tossicità della molecola.

### Dati relativi alla tossicità acuta della 3,4-dimetossifenilettilamina<sup>(18)</sup>

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 56 mg/kg.

Nel topo: DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 181 mg/kg.

## Effetti avversi

L'assunzione di droghe contenenti mescalina raramente risulta letale. In letteratura sono riportati due casi clinici con esito fatale conseguenti all'uso della sostanza. Nel primo caso il decesso è stato causato da un trauma occorso in seguito al delirio indotto dalla droga. Il contenuto di mescalina nel sangue e nelle urine del paziente era rispettivamente di 9,7 e 1163 µg/ml<sup>(19)</sup>.

Nel secondo caso, manifestatosi in un uomo di 32 anni, l'intossicazione da mescalina ha generato delle lacerazioni esofagee (sindrome di Mallory-Weiss) seguite da accumulo di sangue nel lume gastrico e marcata emoaspirazione polmonare (causa della morte). La concentrazione plasmatica e quella urinaria di mescalina sono risultate rispettivamente pari a 0,48 µg/ml e 61 µg/ml. La sindrome di Mallory-Weiss è stata determinata probabilmente dal vomito profuso indotto dalla mescalina<sup>(20)</sup>.

L'uso della mescalina è stato anche associato all'insorgenza di psicosi persistenti, ansia e depressione<sup>(21)</sup>.

## Dipendenza e tolleranza

Spesso la mescalina può essere utilizzata in associazione ad altre droghe; ciò può condurre a fenomeni di dipendenza e tolleranza<sup>(22)</sup>. In particolare la mescalina può indurre tolleranza crociata nei confronti di altri allucinogeni quali LSD e psilocibina<sup>(23)</sup>. Nel caso specifico, la tolleranza (intesa come riduzione della risposta biologica ad una dose costante di principio attivo) tende comunque a regredire rapidamente entro un paio di giorni dalla sospensione dell'assunzione.

## Interazioni farmacologiche

La mescalina associata ad alcol o metadone può causare convulsioni, coma, rabdomiolisi e insufficienza renale<sup>(24)</sup>. La fisostigmina somministrata insieme alla mescalina ne incrementa il rischio di mortalità<sup>(24)</sup>.

Infine studi sull'animale da esperimento hanno dimostrato che la mescalina può incrementare gli effetti tossici indotti dal sovradosaggio di insulina<sup>(25)</sup>.

## Effetti in gravidanza

La mescalina può essere considerata un potenziale agente teratogeno<sup>(26)</sup>. Nel ratto, somministrata durante la gravidanza, causa una maggiore incidenza di aborti spontanei; inoltre malformazioni congenite e ridotto peso alla nascita sono stati osservati nei feti nati da animali trattati con l'alcaloide<sup>(27)</sup>.

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA MESCALINA IN PLASMA** (tratto da: HABRDOVA V, PETERS FT, THEOBALD DS, MAURER HH. Screening for and validated quantification of phenethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. J Mass Spectrom. 2005; 40: 785-795).<sup>(28)</sup>

L'analisi viene eseguita su matrici erbacee di *Trichocereus werdermannianus*, mediante gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa.

### **Estrazione del campione**

1 ml di plasma viene diluito con 2 ml di acqua distillata. Dopo aver aggiunto 0,1 ml di standard interno (mescalina-*d*<sub>9</sub> in acetonitrile, 1,0 µg/ml), il campione viene agitato con vortex e centrifugato per 3 minuti a 1000 g, quindi caricato su cartucce per estrazione in fase solida HXC precedentemente condizionate con 1 ml di alcol metilico ed 1 ml di acqua distillata. Dopo l'estrazione, le cartucce vengono lavate con 1 ml di acqua distillata, 1 ml di acido cloridrico 0,01 M e 2 ml di alcol metilico e quindi portate a secco. L'analita viene recuperato con 1 ml di alcol metilico-ammoniaca (98:2v/v). Dopo aver portato a secco, si derivatizza con 20 µl di anidride eptafluorobutirrica per irradiazione con microonde per 5 minuti a 450 W. Quindi si aggiungono 0,1 ml di esano, si centrifuga per 15 secondi a 15000 g, si aggiungono 0,2 ml di tampone fosfato (Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0,5 M), si agita con vortex e si centrifuga per 2 minuti a 10000 g. La fase organica viene infine trasferita in una provetta da auto-campionatore, ed 1µl di soluzione viene iniettata nel gas cromatografo.

### **Condizioni strumentali**

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

Temperatura iniettore: 280°C

Gas: elio alla pressione di 11,60 psi

Modalità di iniezione: splitless

Programmata di temperatura: 80°C per 30 secondi, poi aumentata a 310°C a 30°C/min, e mantenuta a questa temperatura per 2 minuti.

### **Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate**

*Mescalina*: 6,40 minuti

*Mescalina d*<sub>9</sub> (*standard interno*): 6,30 minuti

## **Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate**

*Mescalina*: m/z 193, 206, 419

*Mescalina d<sub>9</sub> (standard interno)*: m/z 181, 194, 407

## **Standard**

La mescalina- *d<sub>9</sub>* utilizzata come standard è stata acquistata presso la ditta Promochem (Wesel, Germania).

Poiché la mescalina è inclusa nella tabella 1 delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all'art.14 del DPR n.309/90, il suo acquisto richiede autorizzazione ministeriale.

## **CURVA DI CALIBRAZIONE**

Ad aliquote di un plasma blank (1 ml) vengono aggiunti 0,1 ml di soluzione contenente gli standard analitici sino ad ottenere concentrazioni pari a 5-500 µg/l

I campioni utilizzati per il controllo di qualità alle concentrazioni di 10 µg/l (controllo basso) 250 µg/l (controllo medio) e 450 µg/l (controllo alto) vengono preparati trasferendo in una provetta contenente plasma blank, un volume definito delle corrispondenti soluzioni contenenti gli standard analitici finchè non viene raggiunto il volume finale desiderato. Ad esempio, per il controllo basso (10 µg/l), ad un plasma blank vengono aggiunti 0,5 ml di una soluzione contenente mescalina (1,0 mg/l) sino a raggiungere un volume finale di 50,0 ml. Questi campioni vengono inseriti in ciascun batch analitico per controllare la calibrazione, la precisione, l'accuratezza e la stabilità di campioni sottoposti a conservazione.

## **RISULTATI**

Una dose di cloruro di mescalina per somministrazione orale pari a 500 mg di principio attivo, ha dato concentrazioni plasmatiche pari a 3,8 µg/ml dopo due ore dall'ingestione e 1,5 µg/ml dopo 7 ore dall'ingestione<sup>(29)</sup>.

## **Bibliografia generale**

1. AGURELL S. Cactaceae alkaloids. I. Lloydia. 1969; 32: 206.
2. KOVAR KA. Chemistry and pharmacology of hallucinogens, entactogens and stimulants. Pharmacopsychiatry. 1998; 31: 69-72.
3. <http://www.ildiogene.it/EncyPages/Ency=mescalina.html>
4. TRULSON ME, CRISP T, HENDERSON LJ. Mescaline elicits behavioral effects in cats by an action at both serotonin and dopamine receptors. Eur J Pharmacol. 1983; 96:151-154.
5. AGHAJANIAN GK, MAREK GJ. Serotonin and hallucinogens. Neuropsychopharmacology. 1999; 21:16S-23S.
6. SHULGIN AT. Mescaline: the chemistry and pharmacology of its analogs. Lloydia. 1973; 36: 46-58.
7. KAPADIA GJ, FAYEZ BN. Peyote constituents: chemistry, biogenesis, and biological effects. J Pharm Sci. 1970; 59: 1699-1727.
8. LUDWIG AM, LEVINE J. Patterns of hallucinogenic drug abuse. JAMA. 1965; 191: 104-108.
9. JACOBSEN E. The clinical pharmacology of hallucinogens. Clin Pharmacol Ther. 1963; 4: 480-503.
10. HOLLISTER LE, HARTMAN AM. Mescaline, lysergic acid diethylamide and psilocybin: comparison of clinical syndromes, effects on color perception, and biochemical measures. Compr Psychiatry. 1962; 3: 235-241.
11. TEITELBAUM DT, WINGELETH DC. Diagnosis and management of recreational mescaline self-poisoning. J Anal Toxicol. 1977; 1: 36-37.
12. FEHRENBACH RA, SPITZER M. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. Biol Psychiatry. 1992; 32: 976-991.
13. HALPERN JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United State. Pharmacol Ther. 2004; 102:131-138.
14. DEMISCH L, KACZMARCZYK P, SEILER N. 3,4,5-Trimethoxybenzoic acid, a new mescaline metabolite in humans. Drug Metab Dispos. 1978; 6: 507-509.
15. KOSHIMURA I, IMAI H, HIDANO T, ENDO K, MOCHIZUKI H, KONDO T, MIZUNO Y. Dimethoxyphenylethylamine and tetrahydropapaverine are toxic to the nigrostriatal system. Brain Res. 1997; 773: 108-116.
16. HELLENHORN MJ, BARCELOUX DG. Medical toxicology – Diagnosis and treatment of human poisoning. New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988.
17. <http://www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/common/ChemFull.jsp?calledFrom=lite>
18. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>
19. REYNOLDS PC, JINDRICH EJ. A mescaline associated fatality. J Anal Toxicol. 1985; 9: 183-184.
20. NOLTE KB, ZUMWALT RE. Fatal peyote ingestion associated with Mallory-Weiss lacerations. West J Med. 1999; 170: 328.
21. KLEBER HD. Prolonged adverse reactions from unsupervised use of hallucinogenic drugs. J Nerv Ment Dis. 1967; 144: 308-319.

22. SCHWARTZ RH. Mescaline: a survey. *Am Fam Physician*. 1988; 37: 122-124.
23. MARTIN WR & SLOAN JW. Pharmacology and classification of LSD-like hallucinogens. In Martin WR (ed) *Drug Addiction II: Amphetamine, Psychotogen, and Marihuana Dependence*, *Handbuch der Experimentellen Pharmacologie*, 42 Pt 2, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1977: 368.
24. JELLIN JM, GREGORY P, & BATZ F. Pharmacist's Letter/Prescribers's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 3rd edition, Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA, 2000: 825.
25. SPECK LB. Toxicity and effects of increasing doses of mescaline. *J Pharmacol Exp Ther*. 1957; 119: 78-84.
26. GILMORE HT. Peyote use during pregnancy. *South Dakota J Med*. 2001; 54: 27-29.
27. GEBER WF. Congenital malformations induced by mescaline, lysergic acid diethylamide, and bromolysergic acid in the hamster. *Science*. 1967; 158: 265-267.
28. HABRDOVA V, PETERS FT, THEOBALD DS, MAURER HH. Screening for and validated quantification of phenethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. *J Mass Spectrom*. 2005; 40: 785-795).
29. HENRY JL, EPLEY J, ROHRIG TP. The analysis and distribution of mescaline in post-mortem tissues. *J Anal. Toxicol*. 2003; 27: 381.

## Voacanga africana



**Nome:** *Voacanga africana*

**Famiglia:** *Apocynaceae*

**Genere:** *Voacanga* (*Corynanthe*)

**Specie:** *Voacanga africana* Staff

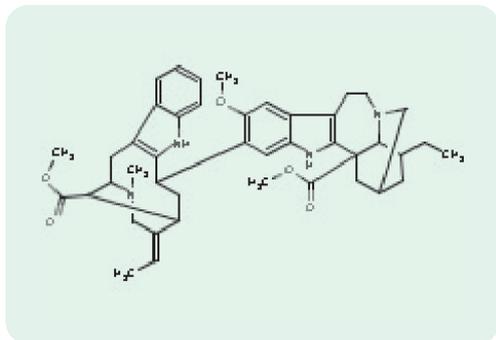
**Sinonimi:** non conosciuto

**Provenienza:** Africa Occidentale, Congo, Tanzania

**Principio attivo:** Voacamina (voacangina 7,2%), voacangina (carbometossiibogaina 5,6%), voacristina (voacangarina 4,0%), voacorina (voacalina 3,7%), vobtusina (0,4%), tabersonina (3,5%), ibogaina (0,4%), vobasina (1,6%).

Al genere *Voacanga* appartengono diverse specie di pianta, originarie sia dell'Africa che dell'Asia, con contenuto quali-quantitativo in alcaloidi piuttosto eterogeneo. La miscela di alcaloidi contenuta nella pianta varia nelle diverse porzioni della pianta stessa (radici, tronco, foglie, semi). Gli alcaloidi contenuti in questa specie sono presenti per il 5-10% nella corteccia della radice, per il 4-5% nella corteccia del tronco, per lo 0,3-0,45% nelle foglie e per l'1,5% nei semi<sup>(1)</sup>. Tra gli alcaloidi contenuti in piccole quantità in *Voacanga africana*, vale la pena di ricordare l'ibogaina, molecola proposta a livello clinico per il trattamento delle tossicodipendenze<sup>(2)</sup>. Gli alcaloidi voacamina, voacangina ed ibogaina sono anche contenuti nella *Peschiera fuschiaefolia*, anche essa pianta della famiglia delle *Apocynaceae*.

### Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi:



**Nome:** Voacamina.

**Formula Molecolare:**  $C_{43}H_{52}N_4O_5$  (peso molecolare = 704,8).

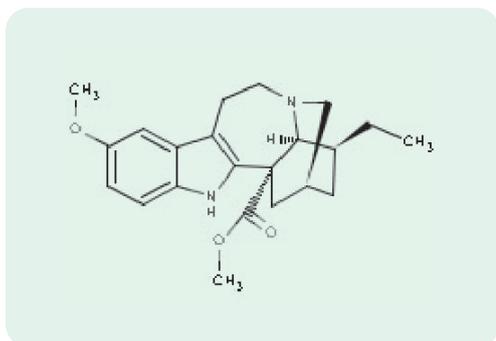
**Nome sistematico:** 12-metossi-13-((3- $\alpha$ )-17-metossi-17-ossobobasano-3-il)-ibogamina-18-carbossimetilestere.

**Numero di registro CAS:** 3371-85-5.

**Punto di fusione:** 234°C.

**UVmax:** 225, 295 nm.

**Solubilità:** solubile in cloroformio e acetone, leggermente solubile in alcol metilico ed alcol etilico.



**Nome:** Voacangina.

**Formula Molecolare:**  $C_{22}H_{28}N_2O_3$  (peso molecolare = 368,4).

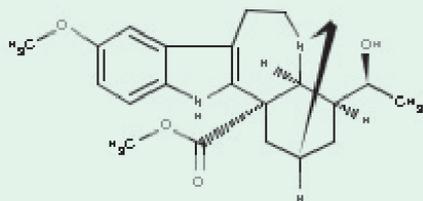
**Nome sistematico:** 12-metossiibogamina-18-carbossimetilestere.

**Numero di registro CAS:** 510-22-5

**Punto di fusione:** sublima senza fondere a 136-137°C.

**UVmax:** 225, 287 300 nm.

**Solubilità:** solubile in acetone e cloroformio; scarsamente solubile in alcol metilico ed alcol etilico.



**Nome:** Voacristina.

**Formula Molecolare:**  $C_{22}H_{28}N_2O_4$  (peso molecolare = 384,4).

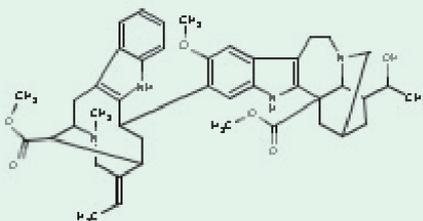
**Nome sistematico:** 20-idrossi-12-metossibogaina-18-carbossimetilestere.

**Numero di registro CAS:** 545-84-6.

**Punto di fusione:** 106°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Voacorina.

**Formula Molecolare:**  $C_{43}H_{52}N_4O_6$  (peso molecolare = 720,8).

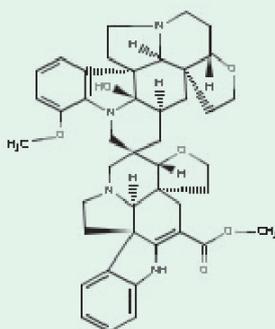
**Nome sistematico:** 20-idrossi-12-metossi-13-((3- $\alpha$ )-17-metossi-17-osso-vobasan-3-il)-ibogamina-18-carbossimetilestere.

**Numero di registro CAS:** 5130-80-3.

**Punto di fusione:** 106°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** alcol metilico. Non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.



**Nome:** Vobtusina.

**Formula Molecolare:**  $C_{43}H_{50}N_4O_6$  (peso molecolare = 718,8).

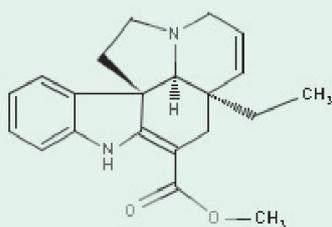
**Nome sistematico:** 2',2'a,4,4',5,5',6,6'a,8,13,14,14'c,15',16'-tetradecaidro-6'aidrossi-11-metossi-spiro[1H,15aH-furo[2',3':7,8]indolizino[8,1-cd]carbazolo-2(2aH),8'(9'H)-[1H,6H,7H,17aH]furo[2',3':7,8]indolizino[8,1-cd]piperido[1,2,3-lm]carbazolo]-7-carbossimetilestere.

**Numero di registro CAS:** 19772-79-3.

**Punto di fusione:** 300°C.

**UVmax:** (alcol etilico): 225, 265, 328 nm.

**Solubilità:** solubile in cloroformio, insolubile in acetone, alcol metilico e la maggior parte dei solventi organici.



**Nome:** Tabersonina.

**Formula Molecolare:**  $C_{21}H_{24}N_2O_2$  (peso molecolare = 336,4).

**Nome sistematico:** (5 $\alpha$ , 12 $\beta$ , 19 $\alpha$ )-aspidospermidina-3-carbossimetilestere.

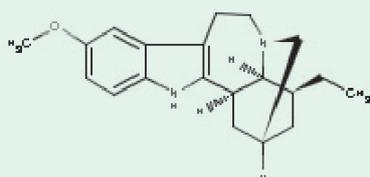
**Numero di registro CAS:** 4429-63-4.

**UVmax:** (alcol etilico): 225, 265, 328 nm.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.



**Nome:** Ibogaina.

**Formula Molecolare:**  $C_{20}H_{26}N_2O$  (peso molecolare = 310,4).

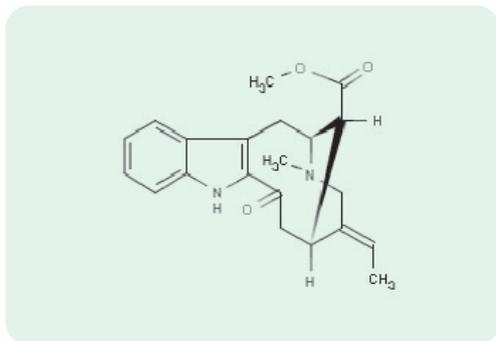
**Nome sistematico:** 12-metossibogaina.

**Numero di registro CAS:** 83-74-9.

**Punto di fusione:** 148°C.

**UVmax:** (alcol metilico): 226, 298 nm.

**Solubilità:** alcol etilico, etere, cloroformio, acetone e benzene. Insolubile in acqua.



**Nome:** Vobasina.

**Formula Molecolare:**  $C_{21}H_{24}N_2O_3$  (peso molecolare = 352,0).

**Nome sistematico:** Vobasan-17-oico acido-3-ossometilestere.

**Numero di registro CAS:** 2134-83-0.

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

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax di questo composto.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità di questo composto.

## Uso storico

In Africa la *Voacanga africana* è conosciuta e utilizzata dall'antichità in ambito della medicina tradizionale per la cura di malattie infettive, per il trattamento di disordini mentali o come analgesico. In Costa d'Avorio utilizzano la pianta per curare la lebbra, la diarrea, l'edema generalizzato, le convulsioni nei bambini<sup>(3)</sup>. Gli sciamani dell'Africa Occidentale usano ingere la corteccia come stimolante cerebrale ed i semi per fini divinatori.

## Uso attuale

Al di là dell'uso che se ne fa in Africa in ambito medico, la *Voacanga africana* viene oggi venduta negli smart shops (o sui siti internet che si occupano della commercializzazione delle smart drugs) per scopi ricreazionali, a causa delle sue proprietà psicoattive. Coloro che consumano i semi ricercano soprattutto le proprietà allucinogene della pianta.

## Legislazione

In Italia nè la voacamina, nè la voacangina, nè la voacristina, nè la voacorina, nè la vobtusina, nè la tabersonina, nè l'ibogaina, nè la vobasina, nè l'intera pianta o parte di essa sono inserite nella tabella 1 di cui all'articolo 14 del DPR 309/90.

Non esiste neanche una chiara legislazione per quanto riguarda l'utilizzo della voacanga africana. Sono state avanzate in quest'ultimi anni diverse proposte di legge in materia di erboristeria e piante officinali in cui la pianta intera di *Voacanga africana* viene inserita nella tabella A delle droghe non vendibili in erboristeria (XIII legislatura proposta di legge n 249 del 1996). Durante la XIV legislatura del 2002 è stata avanzata la proposta di legge n. 2411 per la regolamentazione del settore erboristico. In tale proposta, i semi di *Voacanga africana* risultano inseriti nell'allegato I in cui si riporta l'elenco delle piante officinali il cui impiego è riservato alle officine farmaceutiche e al farmacista per la preparazione dei prodotti galenici a causa della loro elevata tossicità anche a livelli minimi.

In Svizzera l'ibogaina è classificata tra le sostanze stupefacenti vietate.

L'ibogaina e la sua fonte, la pianta di tabernanthe iboga, sono sottoposte a controllo negli Stati Uniti (Schedule I drug in the Controlled Substances Act) come allucinogeni. È illegale venderle, comprarle o possederle senza licenza DEA (Drug Enforcement Administration). Diversamente, nessuno degli alcaloidi principali della voacanga africana è sottoposto a controllo negli Stati Uniti per cui può essere coltivata e posseduta. In Inghilterra l'ibogaina non risulta presente nella lista delle sostanze sottoposte a controllo pertanto risulta legale l'acquisto ed il possesso per l'uso personale mentre lo spaccio e la somministrazione a terze persone risulta illegale.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

La maggior parte degli effetti farmacologici della *Voacanga africana* sono stati studiati solo su modelli animali. Nel ratto, gli estratti della pianta esercitano un'attività anti-ulcera con un meccanismo d'azione presumibilmente riconducibile ad un effetto citoprotettivo a livello della mucosa gastrica<sup>(3)</sup>. Responsabile di tale effetto farmacologico sembra essere un alcaloide, il TN (7,8-diidro-8-idrossipalmitina), che produce un effetto antisecretorio simile agli anti-H2 e stimola al contempo la produzione di muco a livello gastrico<sup>(4)</sup>. Il composto, associato alla ranitidina, ne potenzia gli effetti antisecretori<sup>(5)</sup>.

Nel topo, la voacangina, a dosi comprese tra 1 mg/kg e 10 mg/kg, esercita un effetto leggermente ipotensivo dovuto a vasodilatazione periferica. A dosaggi molto bassi quest'alcaloide agisce da stimolante intestinale, anestetico locale e depressore del sistema nervoso centrale<sup>(6)</sup>.

La voacamina possiede proprietà cardiotoniche. La sostanza esercita sul cuore un effetto inotropo positivo con un meccanismo d'azione differente da quello indotto dai glucosidi digitalici. Inoltre, rispetto alla digitossina l'alcaloide è dalle 100 alle 250 volte meno tossico. La voacamina esercita anche un effetto depressivo a livello del sistema nervoso centrale; a dosi tossiche può causare morte per depressione dei centri respiratori bulbari<sup>(7)</sup>.

Analogamente alla voacamina, anche la voacorina agisce da cardiotonico. In questo caso però l'effetto biologico è più simile a quello dei digitalici. Infatti, a differenza della voacamina che riduce il flusso sanguigno coronarico, la voacorina lo aumenta in modo graduale e duraturo. Alla dose di 3 mg/kg, l'alcaloide esercita sul cuore del coniglio un effetto inotropo positivo e cronotropo negativo. Anche la voacamina esercita un effetto depressivo sul sistema nervoso centrale<sup>(8)</sup>.

La voacristina ha dimostrato in vitro, su colture di *Saccharomyces cerevisiae*, di possedere proprietà citostatiche o citotossiche a seconda della dose. Alcuni autori hanno dimostrato che la voacristina possiede attività citotossica in vitro su una linea cellulare di carcinoma ovarico A2780<sup>(9)</sup>.

Un alcaloide particolarmente interessante dal punto di vista farmacologico è l'ibogaina. Tale sostanza si è mostrata efficace per il trattamento della sindrome da astinenza e del craving associati all'uso di sostanze stupefacenti.

L'ibogaina inibisce la colinesterasi determinando un accumulo di acetilcolina a livello sinaptico che si traduce in rallentamento della frequenza cardiaca, ipotensione. Una eccessiva attività colinergica può inoltre causare convulsioni, paralisi ed arresto respiratorio. Gli effetti farmacologici, specie quelli centrali (eccitabilità, euforia e allucinazioni uditive e visive) sono in genere dose-dipendenti. Le allucinazioni, di solito accompagnate da ansia, si manifestano solo ad alte dosi<sup>(10)</sup>.

Nel ratto sembra che l'ibogaina moduli l'eccitabilità neuronale e la trasmissione sinaptica a livello del nucleo parabrachiale alterando in maniera reversibile le trasmissioni nervose che coinvolgono i sistemi eccitatori dopaminergico e glutammatergico. Tale effetto è stato osservato anche con gli estratti di *Voacanga africana* con un'efficacia pari ad 1/100 rispetto all'ibogaina<sup>(11)</sup>.

La tabersonina infine sembra esercitare un lieve effetto ipotensivo dovuto probabilmente a vasodilatazione periferica oltre ad un'azione spasmolitica a livello intestinale<sup>(12)</sup>.

## Tossicità

Dati di tossicità relativi ai singoli principi attivi provengono da studi sul topo. La voacamina a dosi tossiche induce brevi convulsioni cui seguono dispnea ed asfissia.

### Dati relativi alla tossicità acuta della voacamina

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 21,5 mg/kg<sup>(7)</sup>.

### Dati relativi alla tossicità acuta della voacangina

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 41 mg/kg<sup>(6)</sup>.

### Dati relativi alla tossicità acuta della voacorina

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 30 mg/kg<sup>(12)</sup>.

### Dati relativi alla tossicità acuta della tabersonina

Nel topo: DL50 dopo somministrazione endovenosa: 100-150 mg/kg

### Dati relativi alla tossicità acuta della ibogaina

Nel ratto: DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 145 mg/kg

Nel ratto: DL50 dopo somministrazione orale: 327 mg/kg

Nell'hamster: DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 82 mg/kg

## Effetti avversi

Non sono presenti in letteratura studi clinici sull'uomo che prendano in considerazione gli effetti relativi alla somministrazione della *Voacanga africana* o dei suoi singoli principi attivi. Molti degli effetti noti sono frutto di esperienze soggettive scaturite dall'uso ricreazionale della pianta. Viene riportato che dopo circa 20-30 minuti dall'ingestione di almeno 50 semi, si avverte un cambiamento dello stato emotivo, caratterizzato da una sensazione di estrema rilassatezza. Dopo circa un'ora seguono distorsioni spaziali e quindi sogni vividi la cui durata è di circa otto ore. Viene segnalata inoltre, una permanenza degli effetti sino al giorno successivo all'ingestione dei semi, con pronunciata sonnolenza e spossatezza<sup>(13)</sup>.

## Effetti in gravidanza

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

## Interazioni farmacologiche

La voacangina, per i suoi effetti depressori a livello del sistema nervoso centrale può rafforzare gli effetti farmacologici dei barbiturici <sup>(6)</sup>.

## DETERMINAZIONI ANALITICHE

Non esistono metodologie di analisi per la determinazione della voacamina, voacangina ed ibogaina nelle diverse porzioni della *Voacanga africana*: Esiste invece una metodologia di analisi di tali alcaloidi negli estratti di *Peschiera fuschiaefolia*, pianta contenente gli alcaloidi della voacanga.

**ANALISI PER LA DETERMINAZIONE DELLA VOACAMINA, DELLA VOACANGINA E DELLA IBOGAINA** (tratto da: LEPINE F, MILOT S, ZAMIR L, MOREL R. Liquid chromatography/mass spectrometric determination of biological active alkaloids in extracts of *Peschiera fuschiaefolia*. J Mass Spectrom. 2002; 37: 216-222). <sup>(14)</sup>

L'analisi viene eseguita su polvere di corteccia di *Peschiera fuschiaefolia* mediante cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa.

### Estrazione del campione

La corteccia della pianta viene fatta macerare in alcol etilico fino ad ottenere una polvere. Per l'estrazione degli alcaloidi vengono pesati 300 mg di polvere e sciolti in 50 ml di una soluzione acquosa di acido acetico al 2%. La soluzione ottenuta viene portata a pH 9 con carbonato di sodio ed estratta per tre volte con 30 ml di diclorometano. La fase organica viene raccolta, filtrata ed portata a secco. Il residuo viene diluito in 25 ml di diclorometano e che vengono evaporati sotto flusso di azoto. Successivamente il residuo viene disciolto in 500 µl di acetonitrile ed acqua (18:72 v/v) contenente 0,1% di acido trifluoroacetico. La soluzione ottenuta viene posta in bagno ad ultrasuoni per 5 minuti e filtrata con un filtro da 0,2 µm. Si prelevano 50 µl della soluzione ottenuta e si iniettano in un cromatografo liquido accoppiato alla spettrometria di massa con le seguenti condizioni:

### Condizioni analitiche:

Colonna cromatografica: Zorbax eclipse XDB C8 (150mm x 4,6mm,5 µm)

Fase mobile A: 0,1% acido trifluoroacetico in acqua

Fase mobile B: 10% acqua in acetonitrile con lo 0,1% acido trifluoroacetico

Modalità di separazione: gradiente (fase mobile A 80% tempo zero a 0% in 40 min.)

Flusso: 400 µl /min

Volume di iniezione: 50 µl

Modalità di massa: elettrospray (ESI)

Voltaggio del Capillare: 3,2 kV

Voltaggio del Cono: 32 V

Estrattore: 5 V

Flusso del gas nebulizzatore: 15 l/min

Gas di evaporazione: 50 l/min

Temperatura della sorgente: 120°C

Temperatura del gas di desolvatazione: 150°C

Modalità di rilevazione: elettrospray in modalità positiva, scansione con range di masse da 130-750 m/z

### Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Voacamina: 27,4 minuti

Voacangina: 23,0 minuti

Ibogaina: 21,5 minuti

**Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate***Voacamina*: m/z 353*Voacangina*: m/z 369*Ibogaina*: m/z 311**Standard**

Gli autori non riportano una ditta per l'acquisto degli standard. La miscela purificata viene ottenuta attraverso purificazione in cromatografia su strato sottile (TLC).

**CURVA DI CALIBRAZIONE**

Le sostanze sono sciolte in una quantità nota di diclorometano. Un volume noto della soluzione viene prelevato ed evaporato sotto flusso di azoto. L'essiccato viene diluito in acetonitrile ed acqua (18:72) contenente 0,1% di acido trifluoroacetico ottenendo le concentrazioni finali di 100 µg/ml, 75 µg/ml, 50 µg/ml e 25 µg/ml. I campioni vengono analizzati mediante un cromatografo liquido accoppiato alla spettrometria di massa monitorando i loro ioni caratteristici.

**RISULTATI**

Non vengono riportati le percentuali di alcaloidi nella pianta di Voacanga africana, bensì nella pianta di *Peschiera fuschiaefolia* che contiene gli stessi alcaloidi.

Pertanto un estratto di 300 mg di foglie di *Peschiera fuschiaefolia*, disciolto in 50 ml di una soluzione acquosa di acido acetico al 2%, ha dato le seguenti concentrazioni dei diversi principi attivi presenti:

Voacamina: 7,79 µg/mg

Vobasine: 1,20 µg/mg

Ibocaina: 2,57 µg/mg

Voacamidine: 2,31 µg/mg

**Bibliografia generale**

1. LEEUWENBER G. Voacanga, (Apocynaceae), a review of its taxonomy, phytochemistry, ethnobotany and pharmacology. Agric. Univ. Wagenigen papers. 1985; 83-85.
2. HITTNER JB, QUELLO SB. Combating substance abuse with ibogaine: pre- and posttreatment recommendations and an example of successive model fitting analyses. J psychoactive drugs. 2004;36: 191-199.
3. TAN PV, PENLAP VB, NYASSE B, NGUEMO JDB. Anti-ulcer actions of the bark methanol extract of *Voacanga africana* in different experimental ulcer models in rats. J Ethnopharmacol. 2000; 73: 423-428.
4. TAN PV, NYASSE B. Anti-ulcer compound from Voacanga africana with possible histamine H2 receptor blocking activity. Phytomedicine. 2000; 7: 509-515.
5. TAN PV, NYASSE B, DIMO T, WAFO P, AKAHKUH BT. Synergistic and potentiating effects of ranitidine and two new anti-ulcer compounds from *Enantia chlorantha* and *Voacanga africana* in experimental animal models. Pharmazie. 2002; 57: 409-412.
6. QUEVAUVILLER A, BLANPIN O. Pharmacodynamic study of voacamine, an alkaloid of *Voacanga africana*, Apocynaceae. Therapie. 1957; 12: 635-647.
7. QUEVAUVILLER MA, BLANPIN O. Pharmacodynamics in comparing voacamine & voacoline, alkaloids from *Voacanga africana* Stapf (Apocynaceae). Ann Pharm Fr. 1957; 15: 617-630.
8. MORIN H, LE MEN J, POURRAT H. Pharmacodynamic study of tabersonine, an alkaloid extracted from the seeds of *Amsonia tabernaemontana* Walt. (Apocyanaceae). Ann Pharm Fr. 1955; 13:123-126.
9. KUNESCH N, MIET C, TROLY M, POISSON J. Alkaloids of Voacanga. 8. Alkaloids of leaves and seeds of *Voacanga africana* Stapf. Ann Pharm Fr. 1968; 26: 79-86.
10. JELLIN JM, GREGORY P, BATZ F. Pharmacist's letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database, 3rd ed, Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA, 2000.
11. KOMBIAN SB, SALEH TM, FIAGBE NI, CHEN X, AKABUTU JJ, BUOLAMWINI JK, PITTMAN QJ. Ibogaine and a total alkaloidal extract of *Voacanga africana* modulate neuronal excitability and synaptic transmission in the rat parabrachial nucleus in vitro. Brain Res Bull. 1997; 44: 603-610.
12. CHATURVEDULA VSP, SPRAGUE S, SCHILLING JK, KINGSTON DG. New cytotoxic indole alkaloids from *Tabernaemontana calcarea* from the Madagascar rainforest. J Nat Prod. 2003; 66: 528-531.
13. BLANPIN O, QUEVAUVILLER A, PONTUS C. Sur la voacangine, alcaloïde du *Voacanga africana*-Staff-Apocynacées. Therapie. 1961;16: 941-945.
14. LEPINE F, MILOT S, ZAMIR L, MOREL R. Liquid chromatography/mass spectrometric determination of biological active alkaloids in extracts of *Peschiera fuschiaefolia*. J Mass Spectrom. 2002; 37: 216-222).



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](mailto:zuccaro@iss.it)

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



[www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad)