

# Brugmansia arborea

(angel trumpet)



**Nome:** *Brugmansia arborea*

**Famiglia:** *Solanaceae*

**Genere:** *Brugmansia*

**Specie:** *Arborea; candida; sanguinea*

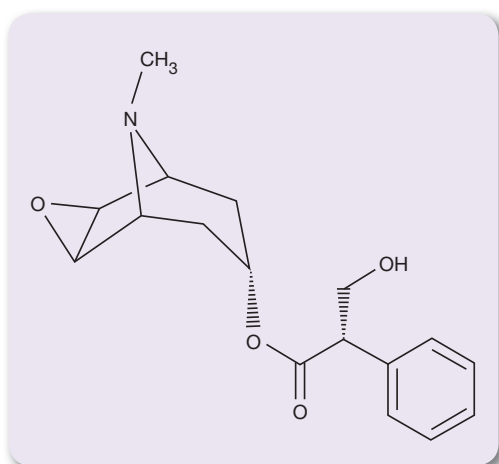
**Sinonimi:** tree datura, angel's trumpet, floripondio, maikoa

**Provenienza:** Perù

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

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

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



**Nome:** scopolamina.

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

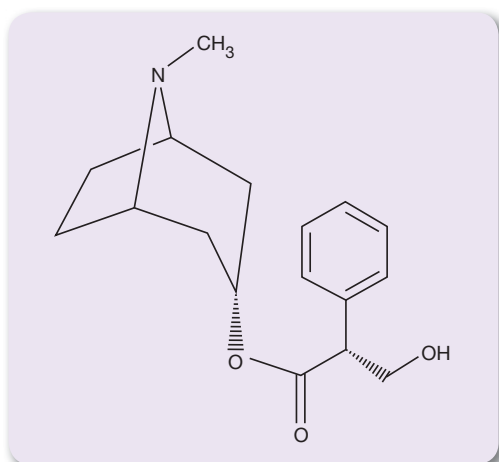
**Nome sistematico:** acido [7(S)-(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )]- $\alpha$ -(idrossimetil)benzenacetico 9-metil-3-ossa-9-azatriciclo-[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]non-7-il-estere.

**Numero di registro CAS:** 51-34-3.

**Punto di fusione:** 59°C.

**UVmax:** 246, 252, 258, 300 nm.

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



**Nome:** iosciamina.

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

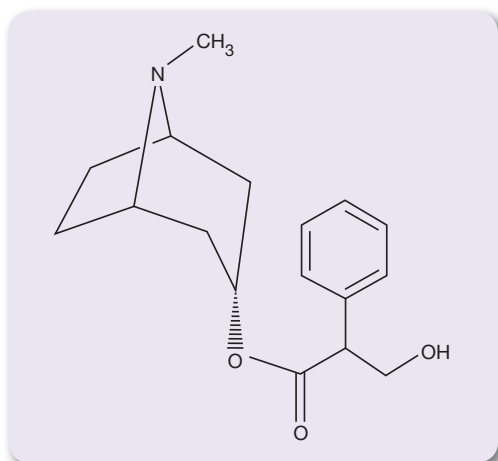
**Nome sistematico:**  $\alpha$ -(idrossimetil)-(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo (3.2.1)ott-3-il-estere( $\alpha$ -S)-acido benzenacetico.

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

**Punto di fusione:** 108,5°C.

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

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



**Nome:** atropina.

**Formula Molecolare:** C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (peso molecolare = 289,4).

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

**Numero di registro CAS:** 51-55-8.

**Punto di fusione:** 108,5°C.

**UVmax:** 258 nm (alcol metilico).

**Solubilità:** solubile in alcol ed acidi.

## Uso storico

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

## Uso attuale

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

## Legislazione

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

## Proprietà farmaco-tossicologiche

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

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

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

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

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

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

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

## Tossicità

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

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

### Dati relativi alla tossicità acuta della iosciamina<sup>(13)</sup>

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

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

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

### Dati relativi alla tossicità acuta della scopolamina<sup>(13)</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Effetti avversi

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

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

## Interazioni farmacologiche

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

## Determinazioni Analitiche

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

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

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

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

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

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

## Estrazione del campione

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

## Condizioni strumentali

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

Temperatura iniettore: 250°C

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

Modalità di iniezione: splitless

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

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia ad impatto elettronico

## Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

**Iosciamina:** 13,1 minuti

**Scopolamina:** 13,7 minuti

## Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

**Iosciamina:** m/z 361, 140, 124

**Scopolamina:** m/z 375, 154, 138

## Standard

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

## Curva di calibrazione

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

## Risultati

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

## Bibliografia

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