

# Rivea corymbosa

(turbina corymbosa)



**Nome:** *Rivea corymbosa*

**Famiglia:** *Convolvulaceae*

**Genere:** *Turbina Raf.*

**Specie:** *Rivea corymbosa*

**Sinonimi:** christmasvine, badoh o ololiqui (semi), yerba de la Virgen

**Provenienza:** Messico

**Principi attivi:** ergina (lisergamide o amide dell'acido lisergico), ergometrina,  $\alpha$ -idrossietilamide dell'acido lisergico, elimoclavina, cianoclavina

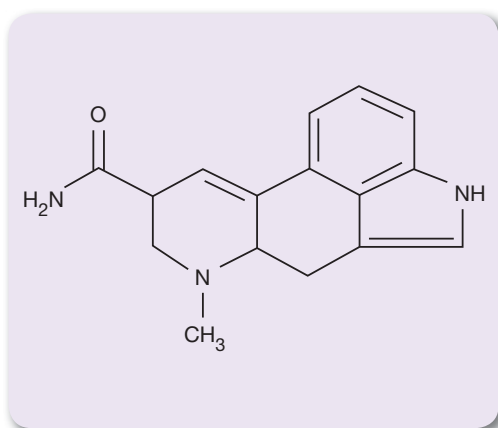
L'ergina (o lisergamide o amide dell'acido lisergico LSA, è l'alcaloide principale psicoattivo (allucinogeno) contenuto nei semi della pianta. Altri alcaloidi presenti sono: l'isoergina che presenta un'attività molto inferiore al suo epimero, ergometrina,  $\alpha$ -idrossietilamide dell'acido lisergico, elimoclavina, cianoclavina. L'ergina e l'isoergina sono anche presenti nei semi di *Ipomoea violacea* e *Argyreia 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- $\beta$ -carbossiamide.

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

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

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

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

**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.

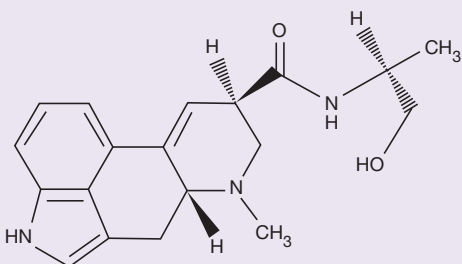
**Nome sistematico:** 9,10-dideidro-6-metilergolina-8- $\alpha$ -carbossiamide.

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

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

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

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



**Nome:** ergometrina.

**Formula Molecolare:**  $C_{19}H_{23}N_3O_2$  (peso molecolare = 325,5).

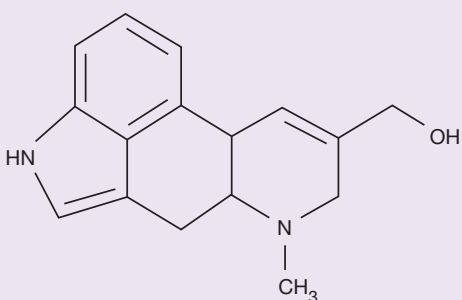
**Nome sistematico:** 9,10-dideidro-N-(2-idrossi-1-metiletil)-6-metil-8-β-(S)-9-ergolina-8-carbossiamide.

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

**Punto di fusione:** 162°C.

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

**Solubilità:** solubile in acqua.



**Nome:** elimoclavina.

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

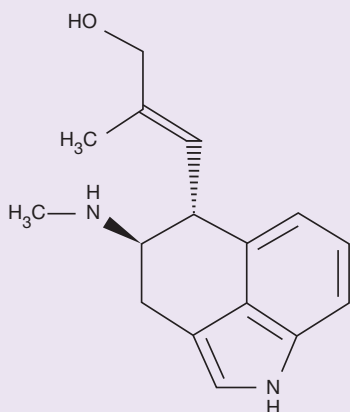
**Nome sistematico:** 8,9-dideidro-6-metilergolina-8-metanolo.

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

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

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

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



**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)benz(cd)indolo-5-il-(4R-(4-α,5-β(E)).

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

**Punto di fusione:** 221°C.

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

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

Non sono presenti in letteratura dati relativi alla formula molecolare, al nome sistematico, al numero di registro CAS, al punto di fusione, all'UVmax e alla solubilità dell'α-idroissietilamide dell'acido lisergico.

## 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 lunga storia 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 flatulenza, come rimedio per i tumori o il dolore. Oggi i semi vengono ancora utilizzati in alcune tribù (Zapotечи, 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 *Ipomoea 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 della lista delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui all’articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Con il Decreto Ministeriale del 25 settembre 2007, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 237 dell’11 ottobre 2007, anche i semi di *Rivea corymbosa* sono stati inseriti nell’elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope, in Tabella I di cui all’articolo 14 del DPR n. 309/90.

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 una dose di 2-5 mg del principio attivo. Gli studi di farmacodinamica pubblicati sull’ergina sono rari. Analogamente agli alcaloidi dell’ergot (es. ergometrina) sembra legarsi ai recettori dopaminergici D2, che, stimolati, causano 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 corymbosa*, *Ipomoea violacea* e *Argyreia nervosa* avvenuta nei primi anni ’60 è risultata essere di particolare interesse 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 caratterizzati da una generale sensazione di tranquillità che, a volte, si accompagna a disforia ed effetti visivi psichedelici (visioni di colori accesi). Effetti paragonabili a quelli della *Rivea corymbosa* sono quelli prodotti dai semi di *Ipomoea violacea* (Tliltlitzin) e di *Argyreia nervosa*. Tali effetti, sebbene di minore entità, sono simili a quelli dell’LSD.

Studi sull’ergina condotti sui 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) è caratterizzata da un equilibrio nel volume di distribuzione, nella seconda fase (che inizia immediatamente dopo l’iniezione e perdura per circa un’ora) le concentrazioni della molecola sono in equilibrio tra sangue e tessuti. Nella terza fase infine l’equilibrio tra tessuti e sangue si inverte e la molecola viene eliminata 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 ci sono invece dati sufficienti sull’eventuale contributo dell’ergometrina (presente in tracce nei semi della *Rivea corymbosa*) alle proprietà farmacotossicologiche della pianta.

## Tossicità

### Dati relativi alla tossicità acuta dell'ergina

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

Nel ratto e nel coniglio - DL 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

A seguito dell'ingestione dei semi di *Rivea corymbosa* si verificano principalmente reazioni di interesse psichiatrico di tipo dissociativo e ricadute schizofreniche<sup>(9)</sup>.

In letteratura viene riportato il caso di una psicosi tossica indotta dall'assunzione di semi di *Argyreia nervosa* (pianta i cui semi hanno gli stessi principi attivi della *Rivea corymbosa*) 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>. Un altro giovane di 18 anni è stato ricoverato dopo l'ingestione di 12 semi di *Argyreia nervosa*, lamentando vomito, nausea, vertigini, allucinazioni uditive, visione offuscata e diaforesi<sup>(12)</sup>. Un mese dopo, il paziente accusava flashback di allucinazioni uditive ogni volta che fumava sigarette.

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.

## Interazioni farmacologiche

Non sono note interazioni dovute ad ingestione di *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 *Rivea corymbosa* si manifesti un incremento della tossicità indotta da tali allucinogeni.

## Effetti in gravidanza

L'ingestione dei semi di *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>(14,15)</sup>. La droga può pertanto aumentare il rischio di aborti spontanei.

## Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie specifiche per l'analisi dei principi attivi della *Rivea corymbosa* nei liquidi biologici dopo ingestione di semi della pianta, né metodologie per l'analisi dei semi stessi. Tuttavia, esistono in letteratura metodologie per l'analisi dell'amide dell'acido lisergico (LSA), principio attivo contenuto sia nei semi dell'*Argyreia nervosa* che in quelli dell'*Ipomoea violacea* e della *Rivea corymbosa*, in urina,<sup>(16,17)</sup> nel sangue<sup>(17)</sup> e nei semi di *Argyreia nervosa*<sup>(18)</sup>.

Si rimanda alla monografia della *Argyreia nervosa* per i dettagli analitici della determinazione in urina dell'amide dell'acido lisergico (LSA), principio attivo contenuto nei semi delle tre piante<sup>(16)</sup>.

## Bibliografia

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 *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. AL-ASSMAR SE. The seeds of the Hawaiian baby woodrose are a powerful hallucinogen. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 2090.
13. 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
14. MC GLOTHLIN WH, SPARKERS RS, ARNOLD DO. Effect of LSD on human pregnancy. *JAMA*. 1970; 212: 1483-1487.
15. JACOBSEN CB, BERLIN CM. Possible reproductive detriment in LSD users. *JAMA* 1972; 222: 1367-1373.
16. BJÖRNSTAD K, BECK O, HELANDER A. A multi-component LC-MS/MS method for detection of ten plant-derived psychoactive substances in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009; 877: 1162-1168.
17. KLINKE HB, MÜLLER IB, STEFFENRUD S, DAHL-SØRENSEN R. Two cases of lysergamide intoxication by ingestion of seeds from Hawaiian Baby Woodrose. *Forensic Sci Int*. 2009 doi:10.1016/j.forsciint.2009.11.017 (in press).
18. KIM W, CRAWFORD MS. The Identification of Lysergic Acid Amide in Baby Hawaiian Woodrose By Mass Spectrometry. *J Forensic Sci*. 1970; 15: 588-594.