

Mimosa hostilis

(jurema)



Nome: *Mimosa hostilis*

Famiglia: Leguminosae

Genere: *Mimosa*

Specie: *Mimosa hostilis*

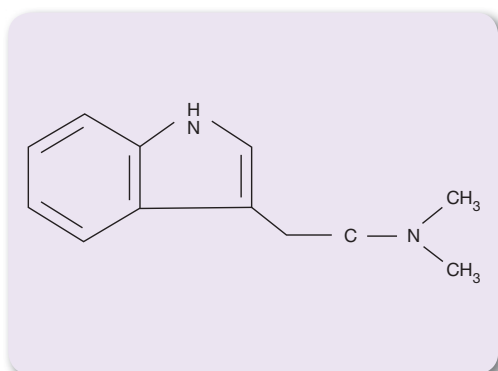
Sinonimi: mimosa tenuiflora (Willd.) Poir., tepescohuite

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

Principi attivi: N,N-dimetiltriptamina (DMT)

Della *Mimosa hostilis* 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^(1,2). 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⁽³⁾. Tuttavia ci si riferisce al termine *Mimosa hostilis* per quanto concerne il rituale brasiliano dello jurema.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: N,N-dimetiltriptamina (DMT).

Formula Molecolare: C₁₂H₁₆N₂ (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: acido acetico.

Uso storico

Fin dal Medioevo, la *Mimosa hostilis* viene utilizzata dalle popolazioni sudamericane (in particolare, brasiliane) all'interno del cosiddetto "culto dello jurema", un insieme di riti religiosi e terapeutici di carattere afro-brasiliano che prevede l'assunzione di una bevanda inebriante di tipo visionaria-allucinogena, lo jurema o vino di jurema, a base di *Mimosa hostilis*, appunto. Lo 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 dallo jurema si ricongiungono con i partecipanti aiutando e dando loro degli insegnamenti⁽⁴⁾. 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)⁽⁵⁾.

Uso attuale

Attualmente, soprattutto nel mercato 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⁽⁵⁾. 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 monografia) 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 β -carboline, dei potenti MAO inibitori) e corteccia delle radici di *Mimosa hostilis*⁽⁶⁾. L'anahuasca è, rispetto all'*Ayahuasca*, altrettanto attiva ed efficace.

Legislazione

In Italia la DMT è inserita nella 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. Tuttavia, né l'intera pianta né parti di essa sono inserite nella suddetta tabella. La Francia, da maggio 2005, ha inserito la *Mimosa hostilis* nella lista delle sostanze controllate. 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. 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.

Proprietà farmaco-tossicologiche

La DMT è una molecola strettamente correlata alla serotonina e, così come le altre droghe psichedeliche (LSD e mescalina), nel sistema nervoso centrale si lega ai recettori serotoninergici 5-HT_{2A} dove esplica la sua azione di agonista. Studi effettuati sull'essere umano hanno mostrato che la DMT, somministrata a livello parenterale, provoca modifiche della percezione che, benché siano di breve durata, possono essere anche di notevole intensità. La molecola esercita effetti anche sul sistema nervoso autonomo con aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca e midriasi.

La DMT, a differenza della maggior parte delle droghe psichedeliche, quando viene assunta per via orale (fino a circa 13 mg/Kg) rimane inattiva, presumibilmente, a causa della rapida degradazione cui va incontro per opera delle monoaminoossidasi (MAO) cellulari⁽⁷⁾. 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. Gli effetti della DMT si esplicano quando vengono assunte sostanze che inattivano le monoaminoossidasi e, a tale scopo, l'*Ayahuasca* (vedi monografia) viene normalmente preparata miscelando piante che contengono DMT con piante che contengono β -carboline (potenti MAO inibitori). Secondo quanto riportato in alcuni siti Internet, la *Mimosa tenuifolia* sarebbe in grado di esercitare i suoi effetti anche in assenza di MAO inibitori grazie ad alcune molecole ("kukulkanine") dall'attività MAO inibitrice in essa contenute⁽⁸⁾. Attualmente, però, 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 scompaiono entro 20 o 30 minuti. Si verifica anche un aumento delle concentrazioni plasmatiche di β -endorfina, corticotropina, cortisolo, prolattina e ormone della crescita (GH)⁽⁸⁾.

La contemporanea assunzione per via orale di 120 mg di armina (espressa come base libera; 1,5 mg/Kg) e 30 mg di DMT (concentrazione pari a circa 0,3-0,4 mg/Kg) è in grado di provocare gli effetti psichedelici⁽⁹⁾. È inoltre ribadito come i MAO inibitori rendano la DMT e le altre triptamine attive quando assunte oralmente, ma, al contrario, riducano gli effetti delle medesime sostanze quando assunte per altre vie di somministrazione. I MAO inibitori agirebbero come attivatori, ma non come *potenziatori* degli effetti delle triptamine⁽⁹⁾.

L'impiego tradizionale della pianta per la cura delle ferite è supportato da esperimenti *in vitro* che hanno dimostrato che la *Mimosa tenuiflora* stimola l'attività e la proliferazione dei fibroblasti della cute⁽¹⁰⁾.

Tossicità

Dati relativi alla tossicità acuta della dimetiltriptamina⁽¹¹⁾

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 abbiano fatto uso della pianta sottoforma di infuso (es. l'*Ayahuasca*). Pur tuttavia è necessario segnalare come in alcuni siti Internet vengano riportate esperienze di persone che hanno miscelato le più svariate sostanze assieme alla *Mimosa hostilis* ed al *Peganum harmala*. In particolare, si riportano casi di miscele potenzialmente pericolose con cannabis, fenciclidina (PCP), scopolamina, cocaina⁽¹²⁾.

Interazioni farmacologiche

Non sono note possibili interazioni farmacologiche con la DMT.

Effetti in gravidanza

Nel ratto è stata documentata l'azione teratogena dei semi di *Mimosa Tenuiflora*. In ratte gravide la somministrazione dei semi ha provocato riduzione del peso corporeo alla nascita e lo sviluppo di malformazioni ossee nei nati⁽¹³⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti nella letteratura scientifica metodologie specifiche per l'analisi della DMT in liquidi biologici a seguito di assunzione di *Mimosa hostilis*. Tuttavia, esistono in letteratura metodologie per l'analisi, in diversi liquidi e tessuti biologici della DMT in assuntori di *Ayahuasca*⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

È invece descritto un metodo analitico per la determinazione di DMT su polvere di corteccia, foglie, fiori, pianticelle e calli ossei di *Mimosa tenuiflora* mediante cromatografia liquida accoppiata ad un rivelatore spettrofotometrico ad assorbimento di luce ultravioletta⁽¹⁷⁾.

Si rimanda alla monografia della *Ayahuasca* per i dettagli analitici della determinazione, in sangue ed urina, della DMT⁽¹⁴⁾.

Bibliografia

1. PACHTER, IJ, ZACHARIAS DE, RIBEIR O. Indole Alkaloids of Acer saccharinum (the Silever 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
4. 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.lycaeam.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. ZIPPEL J, DETERS A, HENSEL A. Arabinogalactans from Mimosa tenuiflora (Willd.) Poiret bark as active principles for wound-healing properties: specific enhancement of dermal fibroblast activity and minor influence on HaCaT keratinocytes. J Ethnopharmacol. 2009 ;124 391-396.
11. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
12. http://erowid.org/experiences/subs/exp_Mimosa_hostilis.shtml
13. MEDEIROS RM, DE FIGUEIREDO AP, BENÍCIO TM, DANTAS FP, RIET-CORREA F. Teratogenicity of Mimosa tenuiflora seeds to pregnant rats. Toxicol. 2008 Feb; 51: 316-319.
14. 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.
15. 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.
16. CALLAWAY JC, RAYMOND LP, HEARN WL, MCKENNA DJ, GROB CS, BRITO GS, MASH DC. Quantitation of N,N-Dimethyltryptamine and Harmala Alkaloids in Human Plasma after Oral Dosing with Ayahuasca. J Anal Toxicol. 1996; 20: 492- 497.
17. 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 vitro cultures of Mimosa tenuiflora. Nat Prod Res. 2005; 19: 61-67.

Mitragyna speciosa

(kratom)



Nome: *Mitragyna speciosa* (Kratom)

Famiglia: Rubiaceae

Genere: *Mitragyna*

Specie: *Mitragyna speciosa* Korth.

Sinonimi: kratom, ketum; kutum; biak; biak-biak

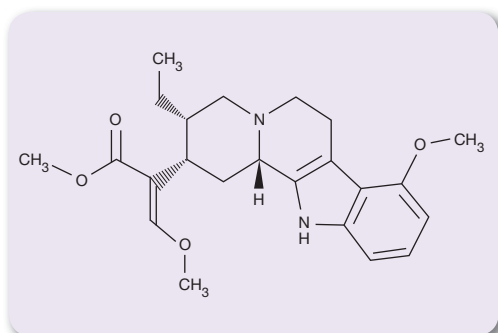
Provenienza: Asia sudorientale (Tailandia, Myanmar)

Principi attivi: mitraginina (62,2%), specioginina (6,6%), painanteina (0,8%), speciociliatina (0,8%), 7- α -7idrossi-mitraginina (2%)

Dal kratom sono stati isolati oltre 25 alcaloidi diversi ma tra questi cinque risultano i principali della pianta: la mitraginina, la painanteina, la specioginina, la speciociliatina e la 7-idrossimitraginina (Takaiama)⁽¹⁻²⁾. Chimicamente, la mitraginina è la 9-metossi-corinanteidina⁽³⁾, una molecola strutturalmente correlata sia alla yohimbina che alla voacangina; e in minor misura alla 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 intorno allo 0,5%, la metà circa è rappresentata dalla mitraginina. Una foglia pesa mediamente 1,7 gr. se fresca e 0,43 gr. quando essiccata. Venti foglie essiccate contengono circa 20 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%, di painanteina pari all'8,6% e di 7-idrossimitraginina pari al 2%⁽²⁻⁴⁾. 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 il 12% degli alcaloidi totali.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: mitraginina.

Formula Molecolare: C₂₃H₃₀N₂O₄ (peso molecolare = 398,5).

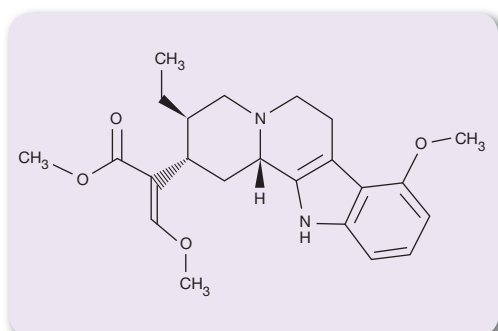
Nome sistematico: 16,17-dideidro-9,17-dimetossi-17,18-seco-20- α -ioimban-16-carbossiacidometilestere.

Numero di registro CAS: 4098-40-2.

Punto di fusione: 104°C.

UVmax: 226, 292 nm.

Solubilità: alcool, cloroformio ed acido acetico.



Nome: specioginina.

Formula Molecolare: C₂₃H₃₀N₂O₄ (peso molecolare = 398,5).

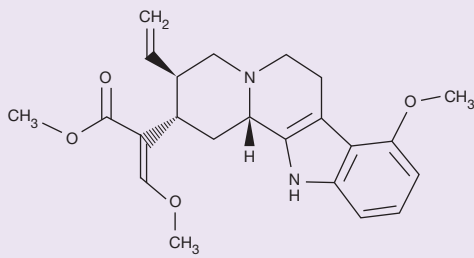
Nome sistematico: 16,17-dideidro-9,17-dimetossi-17,18-secoioimban-16-carbossiacidometilestere.

Numero di registro CAS: non è presente il numero di registro CAS.

Punto di fusione: 214°C.

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

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



Nome: painanteina.

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

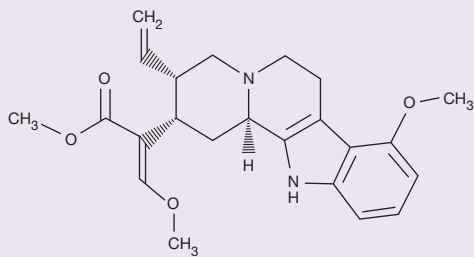
Nome sistematico: (α -E,2S,3R,12bS)-indolo-(2,3-a)quinolizina-2-acidoacetico-3-etnil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-8metossi- α -(metossimetilene)-metilestere.

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.



Nome: speciociliatina.

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

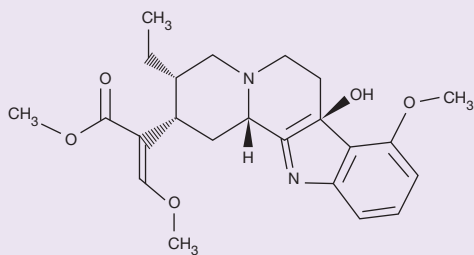
Nome sistematico: (3- β ,16E,20- β)-17,18-seco-3- β ,20- α -ioimban-16-acidocarbossilico,16,17-dideidro-9,17-dimetossi-metilestere.

Numero di registro CAS: non è presente il numero di registro CAS.

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: 7- α -7-idrossi-mitraginina.

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

Nome sistematico: 7- α -7-idrossi 16,17-dideidro-9,17-dimetossi-17,18-seco-20- α -ioimban-16-carbossiacidometilestere.

Numero di registro CAS: non è presente il numero di registro CAS.

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

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

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

Uso storico

Il kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) è un albero originario dell'Asia sudorientale, luogo dove 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 oppioidi-simili e coca-simili.

Tradizionalmente viene consumato masticando le foglie fresche deprivate della nervatura centrale. Anche le foglie essiccate possono essere masticate ma, poiché dopo l'essiccazione risultano dure, si preferisce sminuzzarle o polverizzarle prima dell'uso. Dalle foglie essiccate e sminuzzate si ricava, per infusione, una bevanda che può essere consumata come un tè. Il kratom può anche essere fumato ma l'effetto risulta meno intenso rispetto a quando viene masticato o bevuto perché la quantità di foglie necessarie per ottenere una dose che abbia un qualche effetto è troppo alta per essere fumata. Un estratto pastoso può essere preparato attraverso una lunga ebollizione delle foglie fresche o secche: con questa procedura l'estratto può essere conservato per lungo tempo.

A bassi dosaggi il kratom 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, la specioginina, la painanteina, la speciociliatina, la 7- α -7idrossi-mitraginina come pure l'intera pianta o parti di essa sono incluse nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. 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^(2,5).

Proprietà farmaco-tossicologiche

Le foglie di *Mitragyna speciosa* contengono sostanze dotate di proprietà psicoattive quali la mitraginina ed alcaloidi ad essa correlati e vengono utilizzate a scopo ricreazionale come sostituti dell'oppio. Rispetto agli effetti indotti dalla mitraginina pura, quelli derivanti dall'assunzione del kratom sono differenti e 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'ergina⁽⁶⁾. Il suo meccanismo d'azione è basato sull'interazione con i recettori oppioidi dove 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%⁽⁷⁾.

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 pseudoindosile, 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%⁽⁷⁾.

Le proprietà analgesiche della mitraginina sono paragonabili a quelle della codeina rispetto alla quale presenta però 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 depressione respiratoria meno severa⁽⁸⁾.

In uno studio condotto sull'animale da laboratorio è stato dimostrato che gli effetti analgesici della somministrazione intracerebroventricolare di antagonisti dei recettori μ (ciprodima 1-10 μg) e dei recettori δ 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 μg), antagonizzano 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 μ e δ per gli oppioidi⁽⁹⁾.

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⁽¹⁰⁾.

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 μ) rispettivamente circa 13 e 46 volte maggiore rispetto alla morfina ed alla mitraginina⁽⁷⁾.

In particolare è stato osservato che la 7-idrossimitraginina presenta una dose efficace sul 50% degli animali trattati (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)⁽⁷⁾.

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⁽¹¹⁾.

La somministrazione di naloxone ad animali da esperimento trattati cronicamente con la 7-idrossimitraginina provoca la comparsa di segni riferibili ad una grave sindrome d'astinenza. Nei confronti degli effetti analgesici della 7-idrossimitraginina e della morfina si può sviluppare tolleranza crociata⁽¹²⁾.

Gli altri alcaloidi presenti nelle foglie di *Mitragyna speciosa* hanno una potenza relativa rispetto all'attività analgesica della morfina piuttosto bassa (speciogenina: 3%, painanteina: 1%, speciociliatina: 3%)⁽¹³⁾. 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⁽⁷⁾. Uno studio recente, nell'indagare l'effetto del kratom sul tratto gastrointestinale dei ratti, ha evidenziato le proprietà antidiarroiche di estratti metanolici della pianta⁽¹⁴⁾. Tra le attività degli estratti dimostrate in laboratorio vi sono quelle antinfiammatoria e antinocicettiva⁽¹⁵⁾ e la capacità di favorire l'ingresso del glucosio nella cellula muscolare; attività questa che può spiegare l'uso come antidiabetico nella medicina popolare dell'Asia sudorientale⁽¹⁶⁾. È stato descritto l'uso del kratom da parte di soggetti affetti da dipendenza da oppiacei al fine di migliorare attenuare il dolore nella sindrome da astinenza. Tale effetto è stato attribuito all'azione agonista che gli alcaloidi della pianta esercitano a livello soprasspinale sui recettori μ e δ per gli oppioidi⁽¹⁷⁾.

Tossicità

Negli adulti l'assunzione di 50 mg di mitragina produce agitazione motoria, Segno di Romberg positivo, tremori al volto, alle estremità e alla lingua.

Dati relativi alla tossicità acuta: non sono noti dati di tossicità acuta per nessuno degli alcaloidi contenuti nella *Mitragyna 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.⁽⁶⁾. 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 anche 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".

Nel 1975 è stato condotto uno studio su 30 consumatori thailandesi di kratom (consumatori abituali da più di cinque anni). Il 90% dei soggetti osservati aveva masticato (da 3 a 10 volte al giorno) le foglie fresche di *Mitragyna speciosa* o l'aveva assunta sotto forma di polvere. 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 da Kratom comprende manifestazioni di aggressività, dolori muscolo-scheletrici, assenza di lacrimazione e movimenti spasmodici⁽¹⁸⁾.

L'utilizzo del kratom come "Smart Drug" allo scopo di ottenere effetti ricreazionali, è in genere saltuario (non più di una volta a settimana, o una volta ogni 15 giorni) allo scopo di evitare fenomeni di dipendenza. A tal proposito va ricordato che in Thailandia sono stati segnalati alcuni casi di dipendenza da *Mitragyna speciosa*, che si manifesta con segni astinenziali caratterizzati da dolori muscolari, irritabilità, pianto, rinorrea, diarrea e crampi.

Interazioni farmacologiche

Il kratom esercita un'azione depressoria sul sistema nervoso centrale che può essere potenziata dall'associazione con altre sostanze ad attività inibitoria centrale quali alcol, benzodiazepine e narcotici.

Effetti in gravidanza

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

Determinazioni Analitiche

È presente in letteratura scientifica una metodologia per l'analisi della mitraginina, principio attivo della *Mitragyna speciosa*, in urina⁽¹⁹⁾. Non sono, invece, presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi nelle diverse porzioni della pianta.

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

Analisi per la determinazione analitica della mitraginina in urina

(tratto da: LU S, TRAN BN, NELSEN J L, ALDOUS KM. Quantitative analysis of mitragynine in human urine by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2009; 877: 2499-2505)⁽¹⁹⁾.

L'analisi viene eseguita su urine mediante un cromatografo liquido associato ad uno spettrometro di massa tandem.

Estrazione del campione

A 2 ml di urina si aggiungono 500 µl di tampone fosfato pH 11 e si agita la miscela ottenuta per 30 secondi. Alla miscela si aggiungono 3 ml di terbutilmetil etere e si raccoglie la fase organica che viene successivamente evaporata sotto flusso di azoto a 45°C. L'estratto secco viene quindi risospeso in 1 ml di alcol metilico e 10 µl vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Atlantis HILIC (50 mm x 3.0 mm x 3 µm)

Fase mobile A: ammonio acetato 5 mM

Fase mobile B: alcol metilico

Modalità di separazione: gradiente (fase mobile B: 90% a 100% di B in 3 minuti. Dal 100% di B al 90% di B in 3.9 minuti)

Flusso: 0,25 ml/min

Temperatura colonna: 40°C

Energia di collisione: 45 eV

Voltaggio dello spray: 4500 V

Temperatura della sorgente: 550°C

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva

Tempo di ritenzione della sostanza ricercata

Mitraginina: 2,6 minuti

Frammenti caratteristici della sostanza ricercata

Mitraginina: m/z 399 → 238, 226, 174

Standard

Per lo standard di mitraginina sono state utilizzate foglie di kratom polverizzate acquistate per via telematica.

Curva di calibrazione

Gli standard di calibrazione (range 0,01-5,0 ng/ml) vengono preparati aggiungendo le soluzioni standard a concentrazioni note ai campioni di urine di controllo.

Risultati

Da analisi preliminari è emerso che l'urina conteneva mitraginina con concentrazione ampiamente al di sopra del range della curva di calibrazione. Il campione è stato diluito 20 volte con alcol metilico ed analizzato di nuovo. La concentrazione di mitraginina rilevata è stata di 167 ± 15 ng/ml di urina.

Bibliografia

1. SHELLARD EJ, The alkaloids of *Mitragyna* with special reference to those of *Mitragyna speciosa*, *Kort Bull Narc.* 1974; 26: 41-55.
2. TAKAYAMA H. Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the Rubiaceae plant, *Mitragyna 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: p. 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 *Mitragyna speciosa* in Thailand. *Planta Med.* 1994; 60: 580-581.
5. JANSEN KL, PRAST CJ. Ethnopharmacology of kratom and the *Mitragyna* 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 (*Mitragyna 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. CHITTRAKARN S, SAWANGJAROEN K, PRASETTHO S, JANCHAWEE B, KEAWPRADUB N. Inhibitory effects of kratom leaf extract (*Mitragyna speciosa* Korth.) on the rat gastrointestinal tract. *J Ethnopharmacol.* 2008; 116: 173-178.
15. SHAIK MOSSADEQ WM, SULAIMAN MR, TENGKU MOHAMAD TA, CHIONG HS, ZAKARIA ZA, JABIT ML, BAHARULDIN MT, ISRAF DA. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Mitragyna speciosa* Korth methanolic extract. *Med Princ Pract.* 2009; 18: 378-384.
16. PURINTRAPIBAN J, KEAWPRADUB N, KANSENALAK S, CHITTRAKARN S, JANCHAWEE B, SAWANGJAROEN K. Study on glucose transport in muscle cells by extracts from *Mitragyna speciosa* (Korth) and mitragynine. *Nat Prod Res.* 2008 10:1-9.
17. BABU KM, MCCURDY CR, BOYER EW. Opioid receptors and legal highs: *Salvia divinorum* and *Kratom*. *Clin Toxicol (Phila).* 2008; 46: 146-152.
18. SUWANLERT S. A study of kratom eaters in Thailand. *Bull Narc.* 1975; 27: 21-27.
19. LU S, TRAN BN, NELSEN JL, ALDOUS KM. Quantitative analysis of mitragynine in human urine by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2009; 877: 2499-2505.

Muirea puama

(*Liriosma ovata*)



Nome: *Muirea puama*

Famiglia: *Olacaceae*

Genere: *Ptychopetalum ovata*

Specie: *Placoide*

Sinonimi: acanthea marapama, muiratã, muiratam, marapuama

Provenienza: Amazzonia Brasiliana

Principi attivi: muirapuamina

Le proprietà possedute dalla radice e dalla corteccia della *Muirea puama* sono state attribuite ad alcuni componenti in esse contenuti, in particolare modo a numerosi acidi grassi liberi a lunga catena, oli essenziali, fitosteroli, cumarina e ad un alcaloide denominato appunto “muirapuamina”. La presenza di questi composti si articola come segue: muirapuamina (0,5%), grassi (4%), alcaloidi (5%), folbafene (6%), acido α resinico (6%), acido β resinico (7%), nonché tannini ed oli volatili. Pur non essendo ancora ben conosciuto il reale meccanismo d’azione dei principi attivi contenuti nella corteccia e nella radice della *Muirea puama*, si pensa che gli effetti più noti siano dovuti alla sua capacità di funzionare come tonico a livello nervoso, muscolare e circolatorio.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi

Non sono presenti in letteratura dati relativi alla formula molecolare, al nome sistematico, al numero di registro CAS, al punto di fusione, all’UVmax ed alla solubilità della muirapuamina.

Uso storico

Le molteplici proprietà benefiche attribuite dalla tradizione erboristica brasiliana alla *Muirea puama* hanno contribuito alla sua diffusione in epoca coloniale anche nei paesi occidentali, in particolar modo in Francia ed in Inghilterra.

I primi esploratori europei degli anni 1920-1930 notarono che gli indigeni dell’Amazzonia usavano la *Muirea puama* come afrodisiaco e tonico. Una volta portata in Europa divenne parte della medicina erboristica inglese.

Già nel 1925 fu condotto e pubblicato uno studio farmacologico che dimostrava la sua efficacia nei confronti di alcuni disturbi del sistema nervoso e della caduta del desiderio sessuale.

Vista la lunga storia dell’uso di *Muirea puama* in Inghilterra, essa è tutt’ora inserita nella “British Herbal Pharmacopoeia”, un’autorevole fonte sulla medicina erboristica dalla British Herbal Medicine Association, dove è raccomandata per il trattamento della dissenteria e dell’impotenza. È inserita nella Brazilian Pharmacopoeia fin dal 1950⁽¹⁾.

Uso attuale

Attualmente la *Muirea puama* viene utilizzata come tonico psico-fisico; viene riportata un’azione di stimolazione sessuale e quindi viene indicata in alcune forme di impotenza, sia femminile che maschile. Le sue proprietà afrodisiache sono dovute essenzialmente alla presenza della muirapuamina, un alcaloide con azione simile a quella della yohimbina (alcaloide della *Pausinystalia yohimbe*), dotata di eccellenti proprietà stimolanti a livello sessuale. Viene utilizzata anche come digestivo, neurotonico, antireumatico e antinevralgico. Il suo uso viene riportato come efficace nelle astenie gastrointestinali, circolatorie e nella atonia ovarica, e nei dolori mestruali. Per le proprietà neurotoniche, oltre che nei casi di impotenza può essere di aiuto in caso di esaurimenti e di depressioni nervose lievi⁽²⁾.

Legislazione

In Italia né la muirapuamina, né l’intera pianta di *Muirea puama* o parti di essa sono inseriti nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza e al controllo di cui all’articolo 14 del Decreto del Presidente

della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Né in Europa né negli Stati Uniti esistono restrizioni legali a carico della *Muiria puama* o del suo principio attivo.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Gli estratti etanolici della *Muiria puama* possiedono proprietà nootropiche⁽³⁾, antiossidanti⁽⁴⁾ e neuroprotettive⁽⁵⁾. Gli studi effettuati nei topi sulla memoria sia a breve che a lungo termine hanno messo in evidenza un'azione della pianta anche sui recettori β -adrenergici e D_1 per la dopamina. Gli effetti sul sistema nervoso centrale sopra riportati a carico degli estratti alcolici della *Muiria puama* sono accentuati da sostanze farmacologicamente attive quali spiperone e pindolo, antagonisti della recettori serotonina $5HT_{2A}$ ⁽⁶⁾.

Gli effetti più noti sono dovuti alla capacità di agire come tonico a livello nervoso, muscolare e circolatorio. È verosimile un'azione della *Muiria puama* sui sistemi "catecolaminergici" del sistema nervoso centrale ed i suoi principi attivi funzionerebbero da precursori dei neurotrasmettitori cerebrali. Studi clinici hanno dimostrato che l'utilizzo della *Muiria puama* migliorerebbe lo stato erettile dell'uomo e le funzioni sessuali, il vigore e il desiderio sia nell'uomo che nella donna⁽⁷⁾.

Tossicità

Da uno studio effettuato su estratti di piante contenenti anche la *Muiria puama* non sono stati messi in evidenza segni di tossicità⁽⁸⁾.

Effetti avversi

Non esistono dati su eventuali effetti collaterali significativi dovuti all'uso di *Muiria puama*.

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 presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi del principio attivo della *Muiria puama* né in liquidi biologici né nelle diverse porzioni della pianta.

Bibliografia

1. <http://www.erboristeriadulcamara.com/public/shopping/dettagli.asp?id=773>
2. <http://www.erboristeriaedaltro.com/BORRI%20MUIRA%20PUAMA.html>
3. DA SILVA AL, PIATO ALS, BARDINI S, NETTO CA, NUNES DS, ELISABETSKY E. Memory retrieval improvement by *Ptychopetalum olacoides* in young and aging mice, *J Ethnopharmacol* 2004; 95: 199-203.
4. SIQUEIRA IR, CORDOVA CS, CRECZYNSKI-PASA T, ELISABETSKY E, D.S. NUNES DS, NETTO CA. Antioxidant action of an ethanolic extract of *Ptychopetalum olacoides* Benth (Olacaceae), *Pharm Biol* 2002; 40: 374-379.
5. SIQUEIRA IR, CIMAROSTI H, FOCHESSATTO C, NUNES DS, SALBEGO C., ELISABETSKY E. Neuroprotective effects of *Ptychopetalum olacoides* Benth (Olacaceae) on oxygen and glucose deprivation induced damage in rat hippocampal slices. *Life Sci* 2004; 75: 1897-1906.
6. DA SILVA A L, FERRIERA JG, DA SILVA MARTINS B, OLIVEIRA S, MAI N, NUNES DS, ELISABETSKY E. Serotonin receptors contribute to the promnesic effects of *P. olacoides* (Marapuama). *Physiol & Behavior* 2008; 95: 88-92
7. ROWLAND DL, TAI W. A review of plant-derived and herbal dysfunctions approaches to the treatment of sexual. *J. Sex Marital Ther.* 2003; 29: 185-205.
8. OLIVEIRA CH, MORAES MEA, MORAESFERNANDO MO, BEZERRA AF, ABIB E, DE NUCCI G. Clinical toxicology study of an herbal medicinal extract of *Paullinia cupana*, *Trichilia catigua*, *Ptychopetalum olacoides* and *Zingiber officinale* (Catuama®) in healthy volunteers. *Phytother. Res.* 2005; 19: 54-57.