

A látnoki zsálya (*Salvia divinorum*), egy új hallucinogén hatású növény, avagy egy „kiskapu” látomásokhoz

Ujváry István

MTA Kémiai Kutatóközpont, Biomolekuláris Kémiai Intézet
Budapest

istvan@chemres.hu



A Nemzeti Kábítószer Adatgyűjtő és Kapcsolattartó Központ rendezvényén elhangzott előadás
Budapest, 2005. december 7.

Gyógyszer, drog vagy kábítószer?

GYÓGYSZER:

betegséget vagy nemkívánt egészségi állapotot megelőző
ill. megszüntető szer ~ (életminőség javítása!?)

DROG:

az ember viselkedését, hangulatát és tudatállapotát
befolyásoló pszichoaktív kémiai anyag

KÁBÍTÓSZER:

nemzetközi egyezmények alapján meghatározott, tiltott DROG
(ENSZ Egyezmények 1961, 1971 & 1988)

Hallucinogén, pszichedelikum vagy pszichotomimetikus szer?

alucinor - badarságot beszél, fecseg; álmodik, ábrándozik

Hallucinogének:

kis dózisban - külső inger nélkül is - nagyfokú érzécsalódást, képzelgést előidéző valamint hangulatmódosító, de öntudatvesztést nem okozó anyagok.

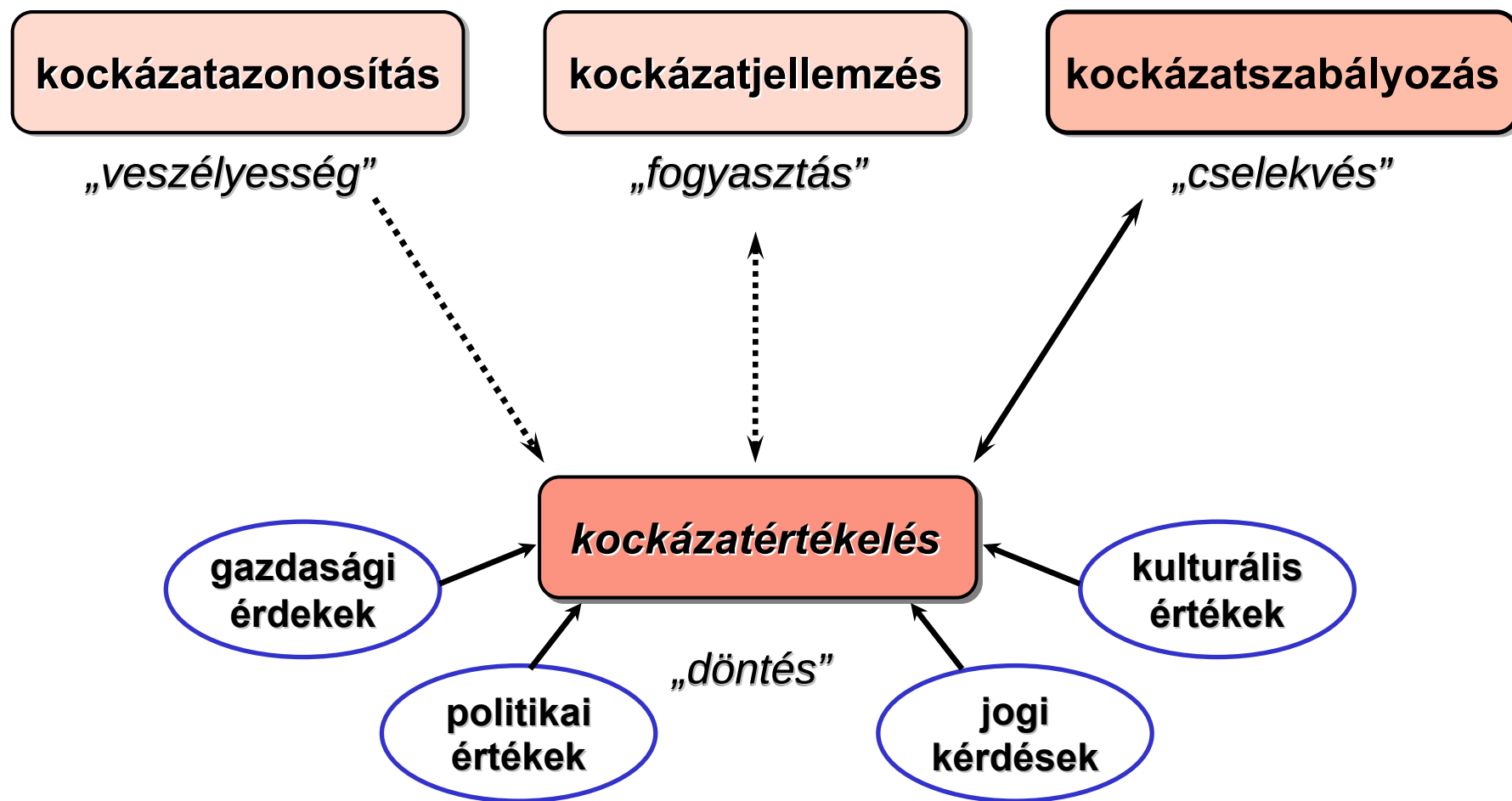
Pszichedelikus szer:

az érzékelést fokozó, a tudatot kitágító, a belelátást fokozó anyag

Pszichotomimetikus szer:

a természetes pszichózishoz hasonló tüneteket kiváltó anyag

A drogfogyasztás kockázatelemzése



„Az érzékelés ajtóí”



*If the doors of perception were cleansed
every thing would appear to man as it is, in-
finite.*

**„Ha az érzékelés ajtóí megtisztulnának,
minden úgy tünne fel az ember előtt, amilyen
valójában: végtelennek.”**

**William Blake: *Menny és Pokol házassága* (1790)
(Szenczi Miklós ford.)**

URANIA
NÖVÉNY-
VILÁG

Magasabb-
rendű
növények II.



URANIA
NÖVÉNYVILÁG

Gondolat

1976

Magasabbrendű növények II.

PSZICHEDÉLIKUS SÁMÁNIZMUS



*Pszichotróp
növények
termesztése,
feldolgozása
és sámáni
alkalmazása*

*Jim
DeKorne
(1997)*

Néhány közismert hazai zsálya

S. officinalis, *S. pratensis*, *S. memorosa*, *S. splendens*

Ajakosak rendje - Lamiales

Ajakosak családja – Lamiaceae (Labiatae)

Zsályák nemzetsége (Salvia) – félcserje



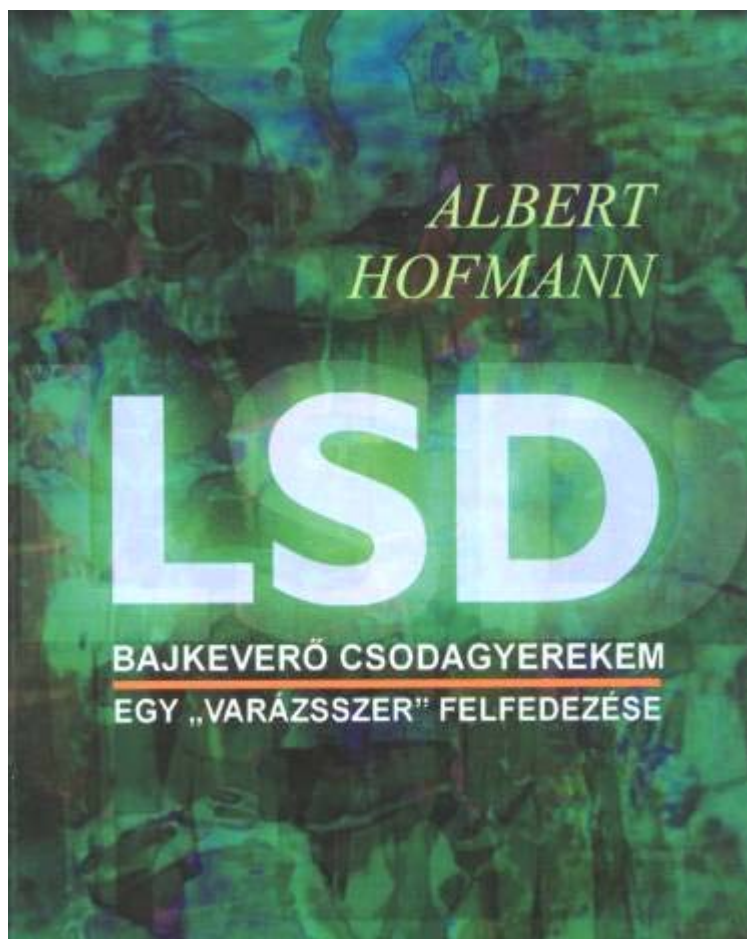
A látnoki zsálya - *Salvia divinorum* Epling & Játiva



Ska (Maria) Pastora (mazaték)
hojas de la Pastora (spanyol)

Használat: vallatásra (*istenítélet*), betegségdiagnózisra és gyógyításra (hasmenés, gyomorpanaszok, fejfájás, reuma)

Epling, C & Játiva-M CD: A new species of *Salvia* from Mexico.
Botanical Museum Leaflets, Harvard University **20**(3): 75-76 (1962)



10. fejezet. *A Ska Maria Pastora*
varáznövény nyomában
(Oaxaca tartomány, 1962. október)



Albert Hofmann
(1906 -)

R. Gordon Wasson
(1898 - 1986)

Wasson, RG: A new Mexican psychotropic drug from the mint family.
Botanical Museum Leaflets, Harvard University **20**(3): 77-84 (1962)

A látnoki zsálya részei



A látnoki zsálya szárított levelei



A látnoki zsálya jellegzetes fogyasztási módjai

- **friss vagy szárított – keserű – levelek rágcsálása (klasszikus)**
- **felvágott/feldarabolt friss levelek kipréselt nedve ivása (klasszikus)**
- **szárított levelek, ill. kivonatok szívása pipából vagy cigarettaként**
- **szárított és felaprított levelek, ill. kivonatok gőzeinek inhalálása**
- **tiszta szalvinorin A inhalálása (*túladagolás veszélye!*)**

A látnoki zsálya fogyasztási körülményei, céljai és jellegzetes akut hatásai

sötétben - zenehallgatás közben - nemfogyasztó (*sitter*) társaságában

- megváltozott tudattálapot „megtapasztalása”

- kíváncsiság

- spirituális/misztikus tapasztalat

- önmegismerés, önfelmérés

- meditálás

- belelátóképeség megnövekedése

- hangulatjavulás

- megnyugvás

- feloldódás a természetben, az élethez

- bizarr gondolatok, képzelgések

- lebegő érzés

- melegérzet, izzadás

- (f)elszabadult gondolatok

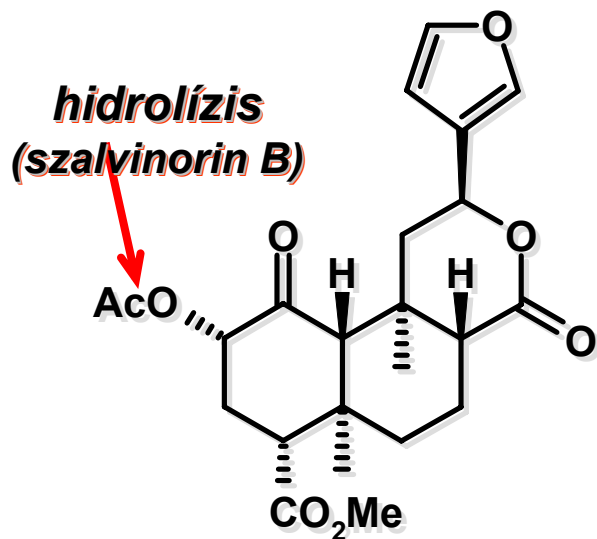
- megnövekedett önbizalom és koncentrálóképesség

- szédülés, álmoság

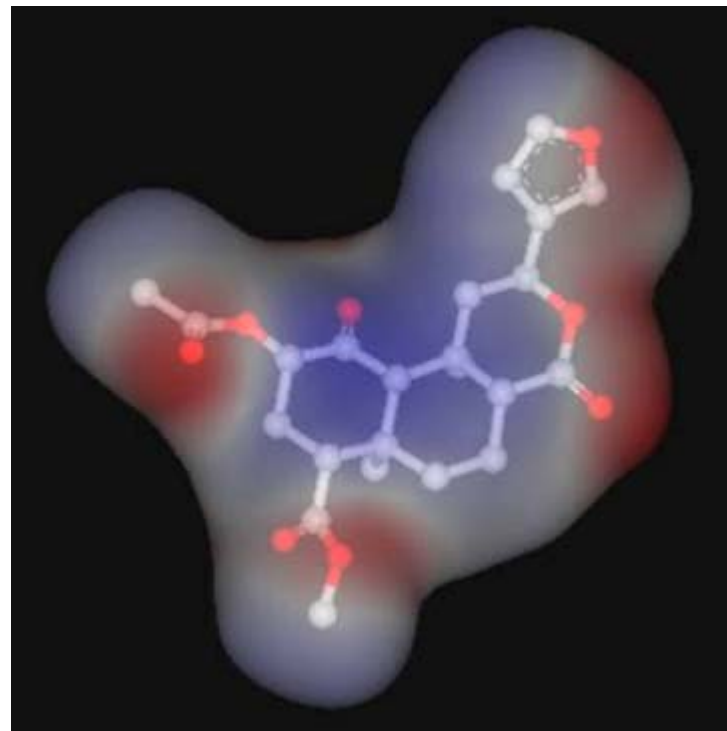


Gyakoriság

A látnoki zsálya pszichoaktív hatóanyaga, a *szalvinorin A*



neoklerodánvázaskerpenoid
Nem tartalmaz N-atomot!
(nem alkaloid!)
Keserű!



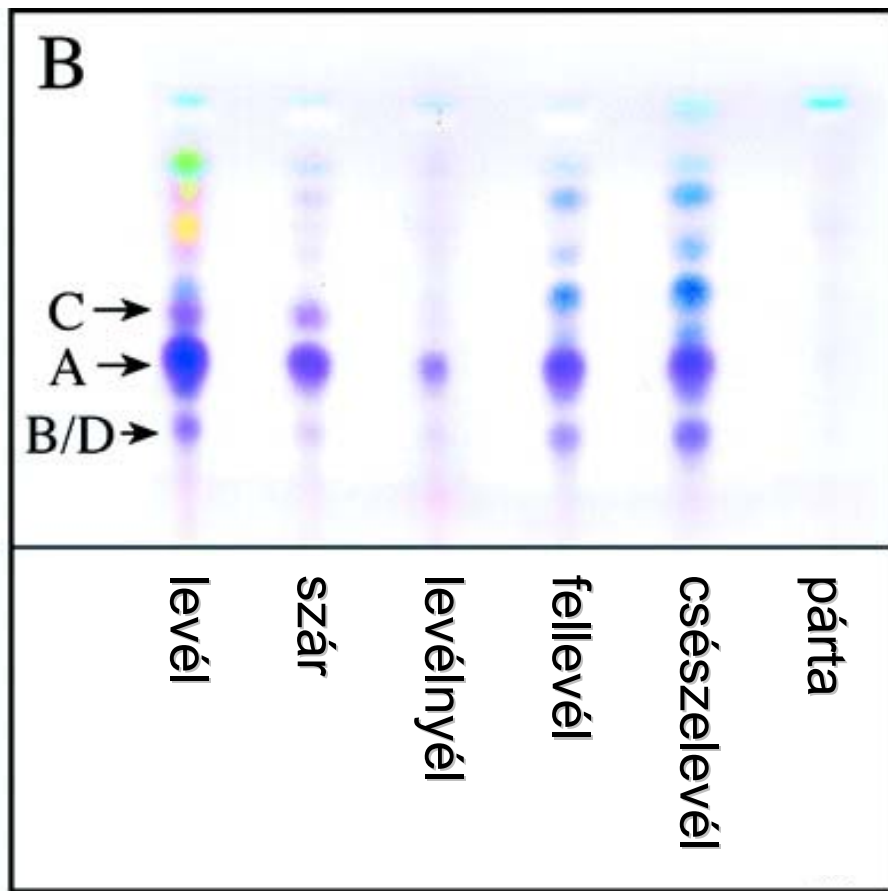
- Ortega, A et al: Salvinorin, a new *trans*-neoclerodane diterpene from *Salvia divinorum* (Labiatae). *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 2505-2508 (1982)
- Valdes, LJ et al: Divinorin A, a psychoactive terpenoid, and divinorin B from the hallucinogenic Mexican mint *Salvia divinorum*. *J Org Chem* **49**: 4716-4720 (1984)

Az „első humánkísérlet” a szalvinorin A-val: 1993. június 6.



Daniel Siebert

A látnoki zsálya részeinek szalvinorin-tartalma (vékonyréteg-kromatogram)



szilikagél lap

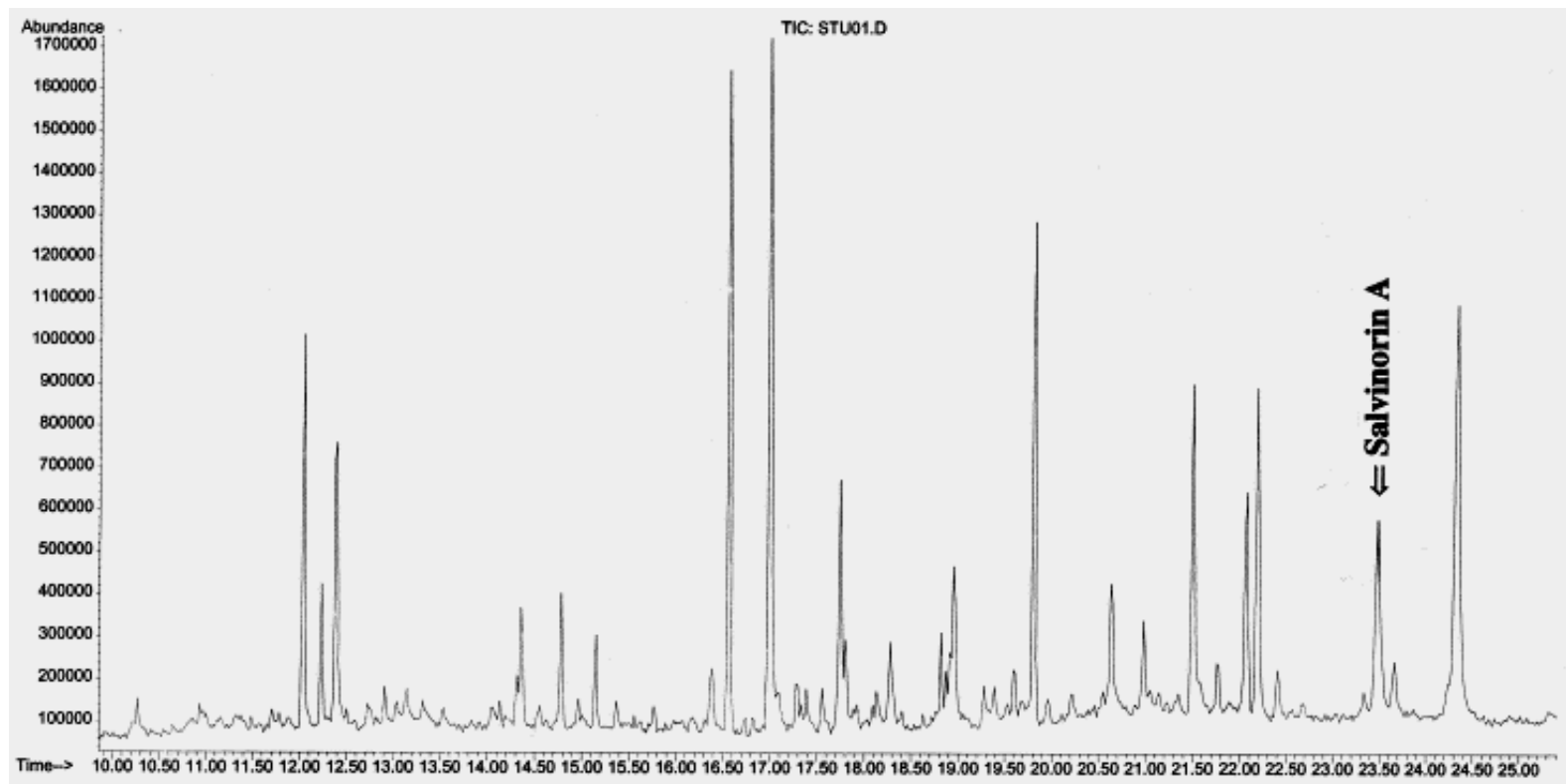
Kifejlesztés: hexán/EtOAc (1:1)

Előhívás: savas vanillin, hő

A látnoki zsálya ill. szalvinorin A analitikája

- ❖ Gruber, JW *et al*: High performance liquid chromatographic quantification of Salvinorin A from tissues of *Salvia divinorum* Epling & Játiva-M. *Phytochemical Analysis* **10**: 22-25 (1999)
- ❖ Schmidt, M *et al*: Determination of Salvinorin A in body fluids by high performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization. *J Chromatography B* **818**: 221-225 (2005)
analitikai módszer (ember: vér és vizelet; majom: vér és agyvelői folyadék),
metabolizmus (szalvinorin A → B)
- ❖ Pichini, S *et al*: 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* **19**:1649-1656 (2005)
75 mg levél (0,58 mg szalvinorin A) **pipából; 1 h múlva 11-25 ng/ml nyálban, 2,4-11 ng/ml vizeletben**

A látnoki zsálya metanolos kivonatának összetétele (GC-MS)



Giroud, C et al: *Salvia divinorum*: an hallucinogenic mint which might become a new recreational drug in Switzerland. *Forens Sci Int* **112**: 143-150 (2000)

A facile method for the preparation of deuterium labeled salvinorin A: synthesis of [2,2,2-²H₃]-salvinorin A

Kevin Tidgewell,^a Wayne W. Harding,^a Mark Schmidt,^b Kenneth G. Holden,^c
Daryl J. Murry^b and Thomas E. Prisinzano^{a,*}

^aDivision of Medicinal and Natural Products Chemistry, College of Pharmacy, The University of Iowa, Iowa City, IA 52242, US

^bDivision of Clinical and Administrative Pharmacy, College of Pharmacy, The University of Iowa, Iowa City, IA 52242, USA

^cHolden Laboratories, Carmel, CA 93923, USA

Received 13 July 2004; revised 28 July 2004; accepted 28 July 2004

18 Dried *Salvia divinorum* leaves (1.5 kg) obtained commercially from Ethnogens.com, were ground to a fine powder and percolated with acetone (5 × 4 L). The acetone extract was concentrated under reduced pressure to afford a crude green gum (93 g), which was subjected to column chromatography on silica gel with elution in *n*-hexanes containing increasing amounts EtOAc. Fractions eluting in 20% *n*-hexanes/EtOAc contained salvinorin A (TLC) and other minor diterpenes and some pigmented material. These fractions were pooled and concentrated in vacuo to give a green gum (24 g). A mixture of the crude green gum, acetic anhydride (50 mL, 530 mmol) and DMAP (0.2 g) in CH₂Cl₂ (250 mL) was stirred at rt overnight. The CH₂Cl₂

solution was washed sequentially with 1N HCl (2 × 500 mL), 2N NaOH (100 mL), and H₂O (2 × 100 mL). The CH₂Cl₂ solution was dried (Na₂SO₄) and the solvent was removed under reduced pressure to afford a yellow-green gum (23 g). The resulting gum was subjected to column chromatography on silica gel. Elution was performed in 1000 mL aliquots of a mixture of *n*-hexanes/EtOAc in increments of 10% EtOAc with the final elution in neat EtOAc. Fractions eluting in 30% *n*-hexanes/EtOAc and subsequent fractions were pooled and the solvent was removed under reduced pressure affording salvinorin A (7.5 g, 0.5%) as a green powder, mp 235–238 °C

A látnoki zsálya: hatóanyag, hatás és ár

1 kg szárított *Salvia*-levél

~5000 mg szalvinorin A (~0,5%)

~0,30 mg/adag

~16.600 adag

1-2 látnoki zsálya növény

~10 gramm szárított levél

~50 mg szalvinorin A

~15 adag

küszöbdózis

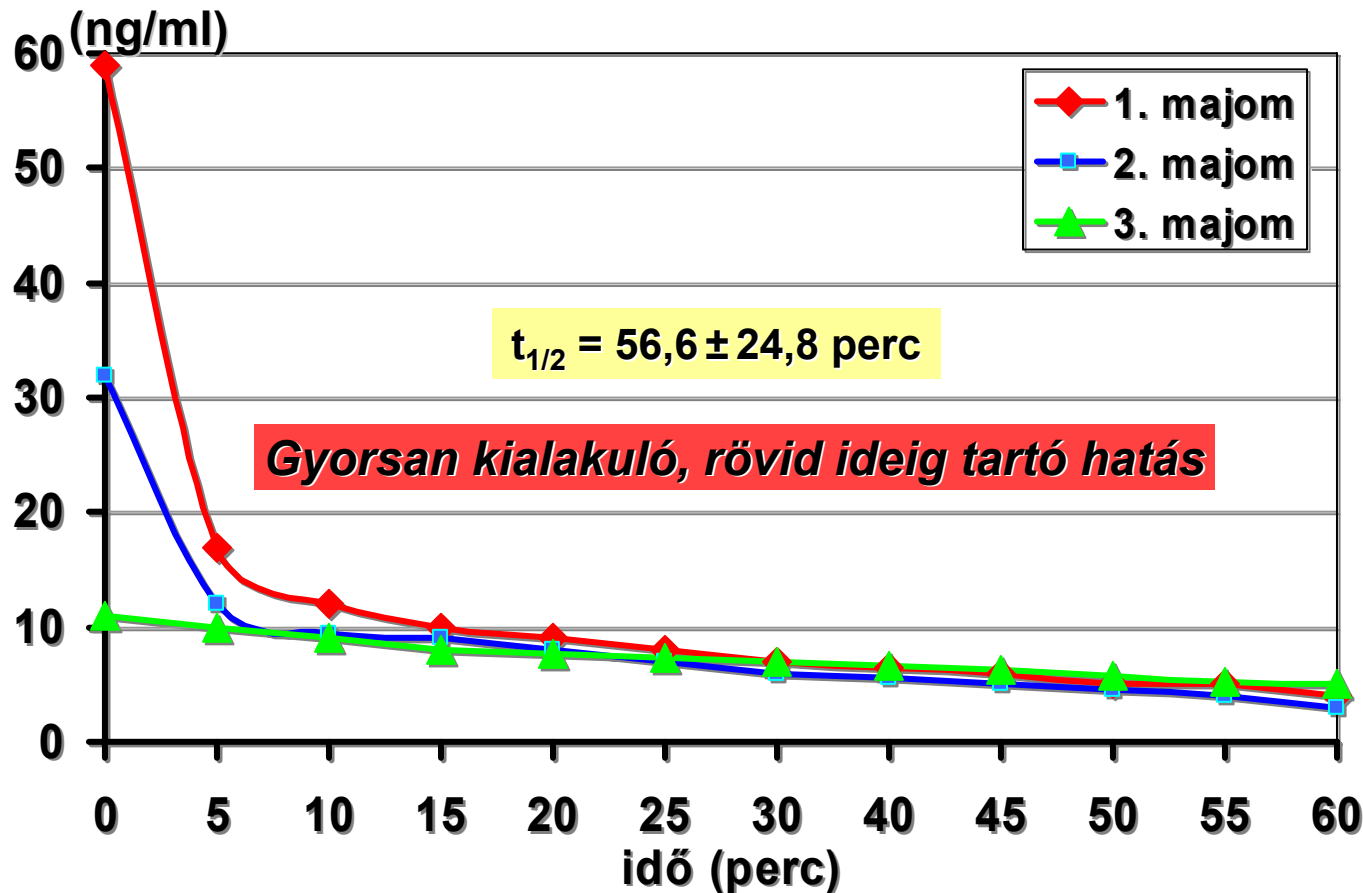
LSD	~0,10 mg
szalvinorin A	~0,20 mg

Ár (internet):

5-10 EUR/5 gramm
levélkivonat

A szalvinorin A farmakokinetikája rhesusmajomban (0,032 mg/kg iv)

a vérplazma szalvinorin A tartalma



Schmidt, MD et al: Pharmacokinetics of the plant-derived κ -opioid hallucinogen Salvinorin A in nonhuman primates. *Synapse* **58**: 208-210 (2005)

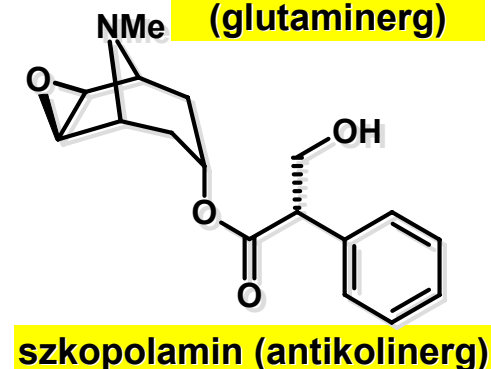
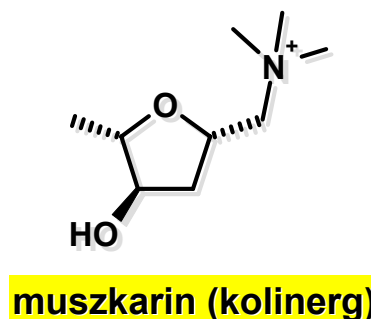
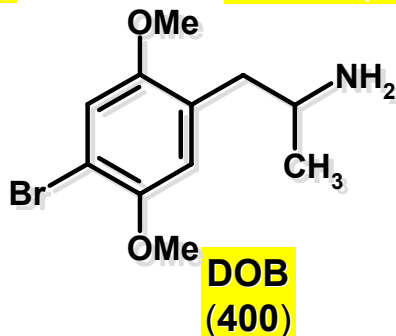
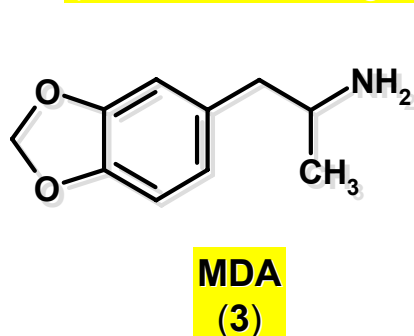
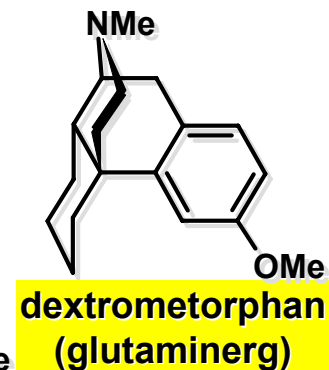
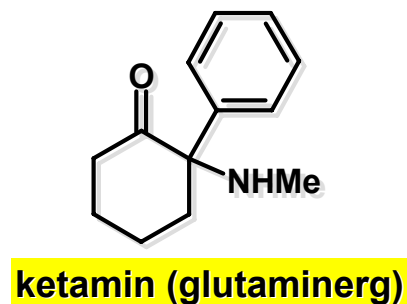
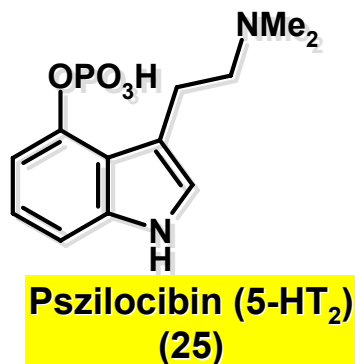
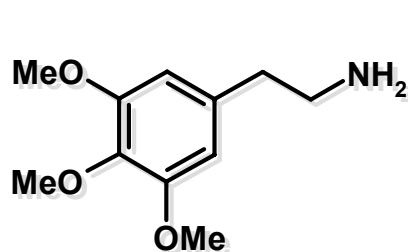
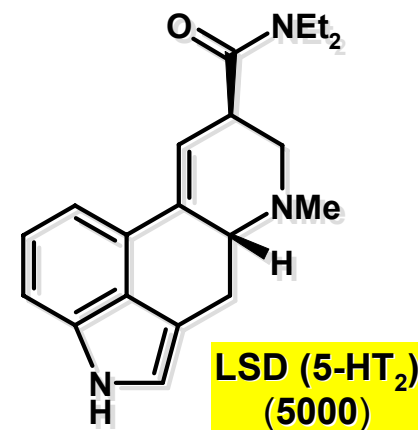
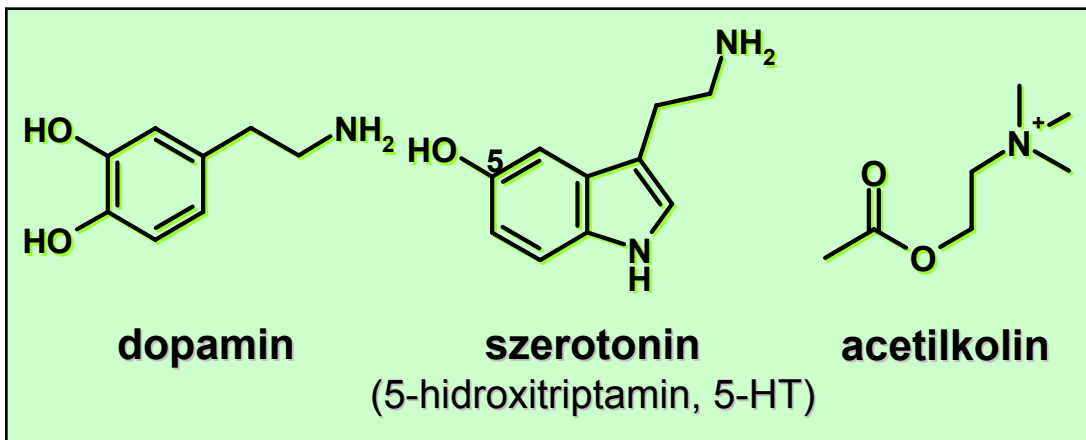
A látnoki zsálya ill. szalvinorin A toxikológiája

- **Egérkísérletek (1984)**
1000 mg/kg akut „injektált” dózis nem váltott ki toxikus tüneteket
- **Egérkísérletek (2003)**
400 - 1600 µg/kg dózis intraperitoneálisan 14 napon át
enyhe vérnyomás-növekedés a kezelést követően
majd:
szövettani vizsgálatok (agy, szív, vese, csontvelő, vér, lép)
NEGATÍV leletek

Valdes III, LJ *et al*: Divinorin A, a psychotropic terpenoid, and Divinorin B from the hallucinogenic Mexican mint *Salvia divinorum*. *J Org Chem* **49**: 4716-4720 (1984)

Mowry, M *et al*: Acute physiologic and chronic histologic changes in rats and mice exposed to the unique hallucinogen salvinorin A. *J Psychoactive Drugs* **35**: 379-382 (2003)

Hallucinogének kemodiverzitása és hatásmódja



A szalvinorin A különleges hatásmódja

A vizsgált receptorfajtákból csak a κ -opioid receptor (*human KOR cDNA*) köti a vegyületet! **AGONISTA**

Dinorfin A	$EC_{50} = 83 \text{ nM}$
Salvinorin A	$EC_{50} = 7 \text{ nM}$
Salvinorin B	inaktív

- Roth, BL *et al*: Salvinorin A: a potent naturally occurring nonnitrogenous κ opioid selective agonist. *Proc Natl Acad Sci, USA* **99**: 11934-11939 (2002)
- Chavkin C *et al*: Salvinorin A, an active component of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum* is a highly efficacious κ -opioid receptor agonist: structural and functional considerations. *J Pharmacol Exp Ther* **308**: 1197-1203 (2004)
- Yan, F *et al*: Identification of the molecular mechanisms by which the diterpenoid Salvinorin A binds to κ -opioid receptors. *Biochemistry* **44**: 8643-8651 (2005)

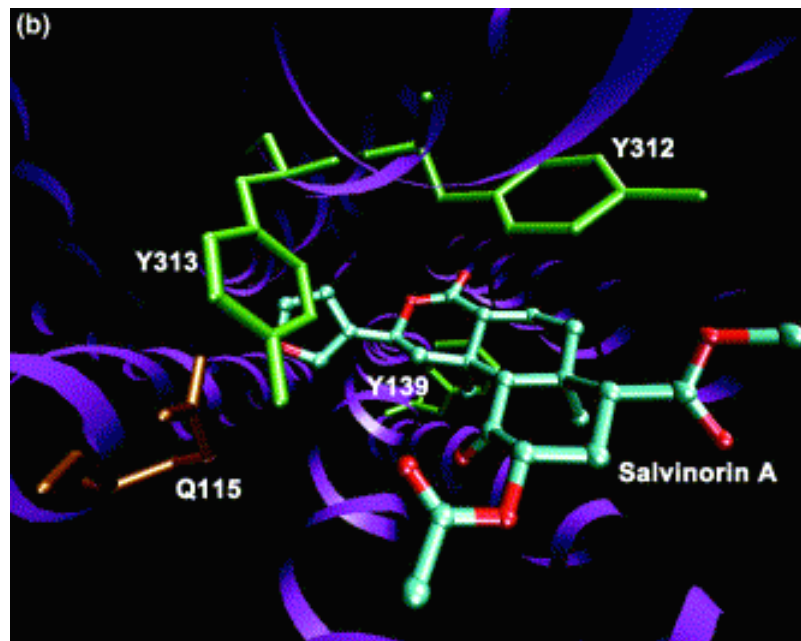
Az opioid receptorok és ligandumaik

Receptortípus	Endogén ligandum	Exogén agonista / <i>antagonista</i>	
μ (MOR)	enkefalin endorfin	morfin metadon fentanil	<i>naloxon</i> <i>naltrexon</i>
δ (DOR)	endorfin	deltorfin	<i>naloxon</i> <i>naltrexon</i>
κ (KOR)	dinorfin A,B	spiradolin ketociklazocin	<i>naloxon</i> <i>naltrexon</i>
NOP	nociceptin orfanin		

AGONISTÁI:

fájdalomcsillapítók, altató-nyugtatók, pszichotomimetikumok, valamint látási zavarokat, irracionális érzéseket, érzékcsalódást deperszonalizációt okoznak

A szalvinorin A feltételezett kötődése a KOR-hoz



Roth, BL *et al*: Salvinorin A: a potent naturally occurring nonnitrogenous κ opioid selective agonist. *Proc Natl Acad Sci, USA* **99**: 11934-11939 (2002)

Yan, F *et al*: Identification of the molecular mechanisms by which the diterpenoid Salvinorin A binds to κ -opioid receptors. *Biochemistry* **44**: 8643-8651 (2005)

A látnoki zsálya ill. szalvinorin A pszichofarmakológiája

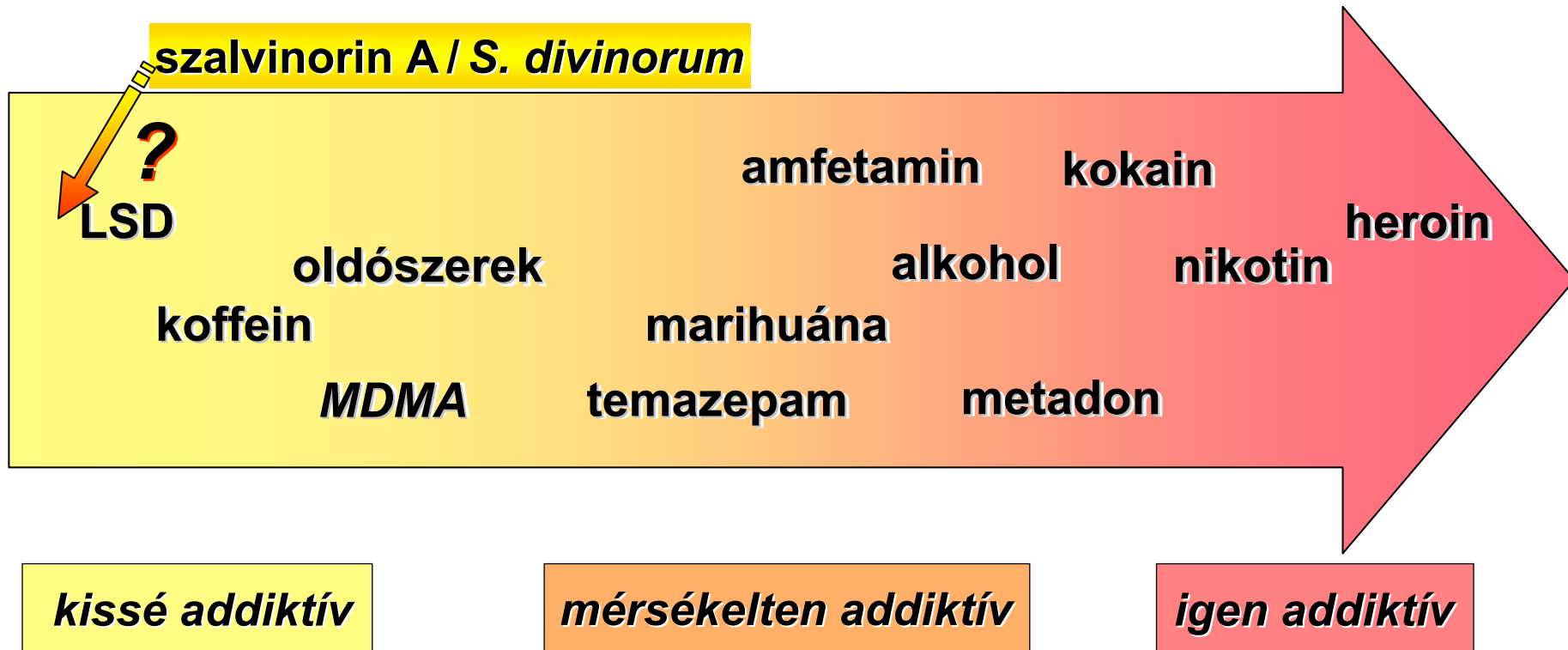
Egerekben a szalvinorin A jelentősen csökkenti a *caudate putamen* dopaminszintjét - averzív hatás emberben? Ez utóbbit ellensúlyozhatja a „hallucinogén” hatás, mely egyeseknek kellemes lehet!?

κ -opioid receptor agonisták: depresszáns hatásúak

κ -opioid receptor antagonisták: antidepresszánsok?

- Prisinzano, TE: Psychopharmacology of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*. *Life Sci* **78**: 527-531 (2005)
- Zhang, Y *et al*: Effects of the plant-derived hallucinogen salvinorin A on basal dopamine levels in the caudate putamen in mice. *Psychopharmacology* **179**: 551-558 (2005)
- Mague, SD *et al*: Antidepressant-like effects of κ -opioid receptor antagonists in forced swim test in rats. *J Pharmacol Exp Ther* **305**: 323-330 (2003)
- Hanes, KR: Antidepressant effects of the herb *Salvia divinorum*: a case report. *J Clin Psychopharmacol* **21**: 634-635 (2001)
- Pfeiffer, A *et al*: Psychotomimesis mediated by κ opiate receptors. *Science* **233**: 774-776 (1986)

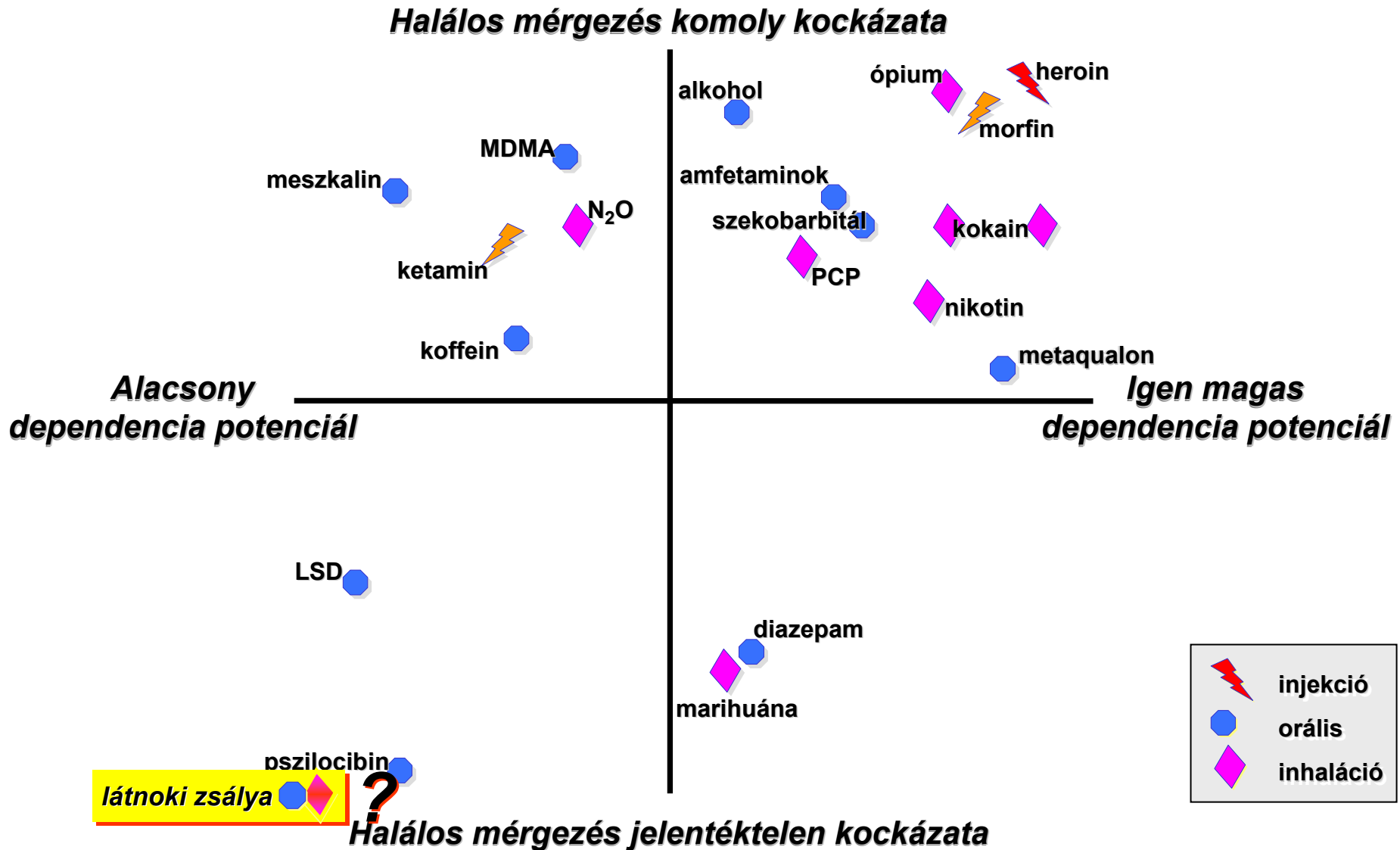
Néhány drog addiktív potenciálja*



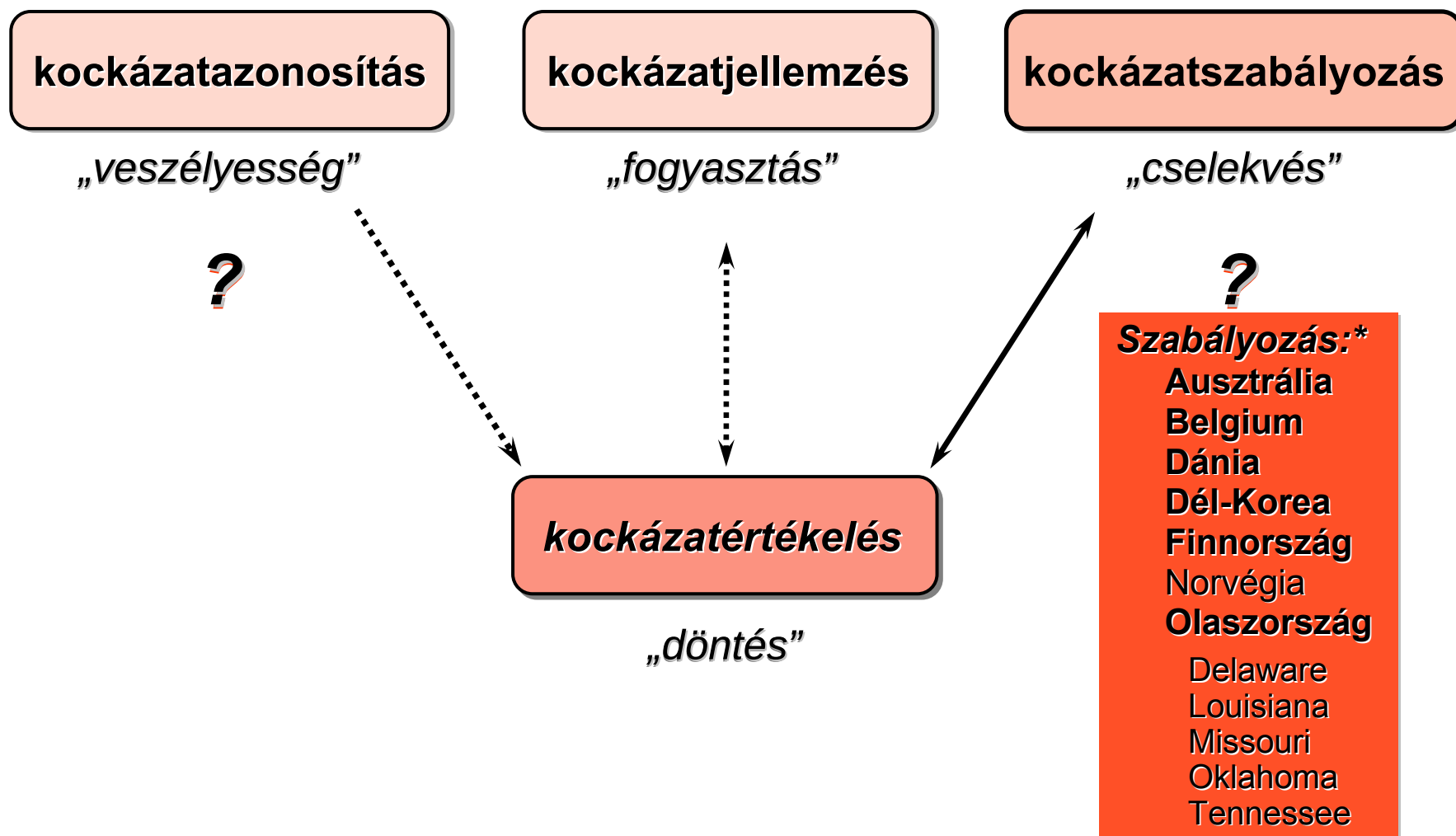
*állat ill. humánkísérletek, a fogyasztási készletés, az elvonási tünetek súlyossága, a tolerancia megjelenése és a függőség előfordulási gyakorisága alapján

Goldstein, A & Kalant, H: Drug policy: striking the right balance. *Science* **249**:1513-1521 (1990)
Henningfield, JE & Benowitz, NL: personal communication for *The New York Times* (1994)
The Royal College of Psychiatrists: *Drugs: Dilemmas and Choices* (2000)

Drogok függőségre hajlamosítása és akut toxicitása



A *Salvia*-fogyasztás „kockázatelemzése”



*Forrás: <http://www.erowid.org> (2007. június 18.)

The Salvia divinorum Research and Information Center - Netscape Browser

File Edit View Go Bookmarks Tools Help

http://www.sagewisdom.org/

Personal SEARCH Webmail PeMS-MC PubMed Google.co.hu ACS

HAS Chemical Research Center The Salvia divinorum Researc...

The *Salvia divinorum* Research and Information Center

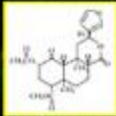
Salvia divinorum is an extraordinary herb used in shamanism, divination, healing, meditation, and the exploration of consciousness. It should always be used in a thoughtful, intelligent manner, and only by responsible adults that are of sound mind and clear intent.

"The purpose of these sacraments is to purify, and to open the road. When it opens, it's as clear as the blue sky, and the stars at night are as bright as suns."
—Aurelia Aurora Catarino (Mazatec shaman)

(This site is created and maintained by [Daniel Siebert](#))

Image Gallery

(click on an image for a closer look)

						
Seeds	Seedling	Leaves	Salvinorin A	Inflorescence	Corolla	Salvinorin A

Done

start W E O B P The Salvia divinorum ... Downloads Presentation1 Ujvary_Fokuszpont ... 0:13