

# Mitragyna speciosa

(kratom)



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

**Famiglia:** Rubiaceae

**Genere:** *Mitragyna*

**Specie:** *Mitragyna speciosa* Korth.

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

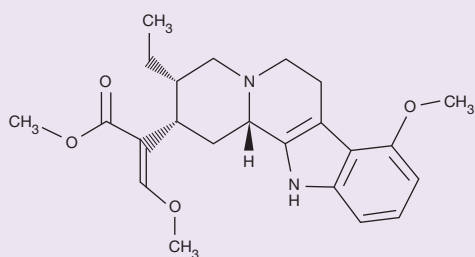
**Provenienza:** Asia sudorientale (Tailandia, Myanmar)

**Principi attivi:** mitraginina (62,2%), specioginina (6,6%), painanteina (0,8%), speciociliatina (0,8%), 7- $\alpha$ -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)<sup>(1-2)</sup>. Chimicamente, la mitraginina è la 9-metossi-corinanteidina<sup>(3)</sup>, 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-idrossi-mitraginina pari al 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 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).

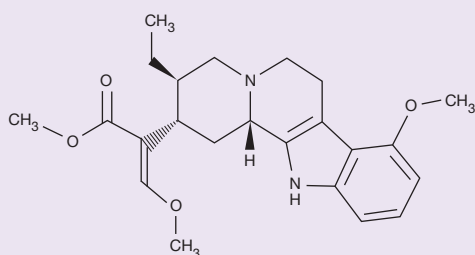
**Nome sistematico:** 16,17-dideidro-9,17-dimetossi-17,18-seco-20- $\alpha$ -ioimban-16-carbossiacidometilestere.

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

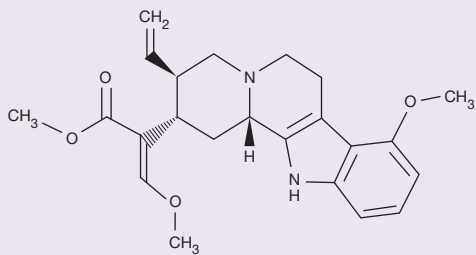
**Nome sistematico:** 16,17-dideidro-9,17-dimetossi-17,18-secoioimban-16-carbossiacidometilestere.

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

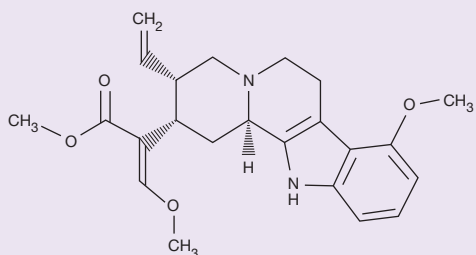
**Nome sistematico:** ( $\alpha$ -E,2S,3R,12bS)-indolo-(2,3-a)quinolizina-2-acidoacetico-3-etenil-1,2,3,4,6,7,12,12b-ottaidro-8metossi- $\alpha$ -(metossimetilene)-metilestere.

**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.



**Nome:** speciociliatina.

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

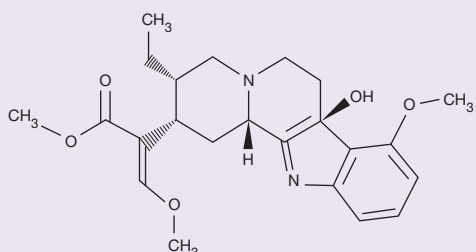
**Nome sistematico:** (3- $\beta$ ,16E,20- $\beta$ )-17,18-seco-3- $\beta$ ,20- $\alpha$ -ioimban-16-acidocarbossilico,16,17-dideidro-9,17-dimetossi-metilestere.

**Numero di registro CAS:** non è presente 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- $\alpha$ -7-idrossi-mitraginina.

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

**Nome sistematico:** 7 - $\alpha$ - 7-idrossi 16,17-dideidro-9,17-dimetossi-17,18-seco-20- $\alpha$ -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 depurate 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- $\alpha$ -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 <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 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 <sup>(6)</sup>. 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% <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 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 <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  $\mu$  (ciprodimina 1-10  $\mu$ 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  $\mu$ g), 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  $\mu$  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 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) <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<sup>(11)</sup>.

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<sup>(12)</sup>.

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%)<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>. Uno studio recente, nell'indagare l'effetto del kratom sul tratto gastrointestinale dei ratti, ha evidenziato le proprietà antidiarroiche di estratti metanolici della pianta<sup>(14)</sup>. Tra le attività degli estratti dimostrate in laboratorio vi sono quelle antinfiammatoria e antinocicettiva<sup>(15)</sup> 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<sup>(16)</sup>. 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 sopraspinale sui recettori  $\mu$  e  $\delta$  per gli oppioidi<sup>(17)</sup>.

## 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.<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 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<sup>(18)</sup>.

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

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  $167 \pm 15$  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. 10<sup>th</sup> 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.