

KRATOM – A PLANT PREPARATION AROUSING INCREASING INTEREST AND FEAR

Piotr ADAMOWICZ, Roman STANASZEK, Bogumiła BYRSKA

Institute of Forensic Research, Kraków, Poland

Abstract

Kratom is a colloquial term for the *Mitragyna speciosa* plant, as well as for products derived from this plant, whose main psychoactive compounds are mitragynine and 7-hydroxymitragynine. Kratom is used as a traditional medicine to relieve muscle pain and intestinal infections, increase energy and appetite, and also as a psychoactive and mood enhancer. In recent years, the popularity of this substance has increased both in Europe and in the United States, where it can be easily purchased online in the form of leaves, capsules, tablets, powders and concentrated extracts. Products obtained from kratom were analyzed within casework at the Institute of Forensic Research in 2009, 2014 and 2019. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and ultra-performance liquid chromatography with diode detection (UPLC-PDA) were used for the analyses. The presence of mitragynine was confirmed in all the analysed materials. The concentration of mitragynine in powdered substances analysed in 2019 was 1.1–1.4%. The number of cases investigated at the Institute in recent years in which mitragynine was detected does not indicate that kratom was (is) a significant problem on the Polish illegal drug market, but the growing interest in this substance may change this situation. An increasing number of cases related to the identification of kratom ingredients in biological materials collected from users, including fatally intoxicated people, are reported worldwide. Although administration of kratom alone may seem relatively safe, its mixtures with other psychoactive compounds pose a significant threat to the health and life of users.

Keywords

Kratom; New psychoactive substance; *Mitragyna speciosa*.

Received 11 September 2020; accepted 2 December 2020

1. Introduction

Kratom is a colloquial name for the *Mitragyna speciosa* plant, an evergreen tree originating from South-East Asia. The same name is also used for products derived from this plant. The main psychoactive compounds occurring in *M. speciosa* are mitragynine and 7-hydroxymitragynine (Fig. 1). Mitragynine is a partial agonist of μ opioid receptors (Kruegel, Grundmann, 2017). It also stimulates α 2-adrenergic receptors, inhibiting norepinephrine release (White, 2018). The content of mitragynine in leaves can vary considerably depending on variant, age, and plant origin, as well as environmental factors and harvest time, and

can constitute up to 66% of the total alkaloid content (Warner, Kaufman, Grundmann, 2016; Suhaimi et al., 2016; Lydecker et al., 2016). In addition to this compound, more than 40 other alkaloids have been isolated from *M. speciosa*, including paynantheine and speciogynine (Fig. 1). The total alkaloid content of dried leaves ranges from 0.5–1.5% (Lydecker et al., 2016).

Kratom is used in traditional medicine to relieve muscle pain, intestinal infections, coughs and diarrhoea, amongst other things, and to increase energy and appetite in a manner similar to khat and coca, and also as a psychoactive and mood-enhancing agent. It is also used to level out opioid withdrawal symptoms (Warner et al., 2016; Suhaimi et al., 2016). The fresh

leaves of *M. speciosa* are usually chewed, while the dried leaves are smoked or brewed a tea after being powdered. The first effects are observed after about 5 minutes and last for two to five hours (Rech, Donahey Cappiello Dzedzic, Oh, Greenhalgh, 2015). In low doses (1–5 g dry leaves), kratom is characterised by stimulant action similar to cocaine – it improves mood, induces euphoria and increased alertness, enhances empathy and facilitates social interaction. Higher doses (5–15 g dry leaves) mimic the analgesic and sedative effects of opioids (Lydecker et al., 2016). After taking kratom, nausea, dizziness, constipation, itch (pruritus) and sexual dysfunction may occur. Moreover, there may be pupil constriction and a reduction in blood pressure. The diverse effects of this substance may be due to the action of the many different alkaloids present in the leaves of *M. speciosa* on different receptors (Warner et al., 2016; Suhaimi et al., 2016). Long-term administration of kratom causes insomnia, anorexia, weight loss, dry mouth, polyuria, psychosis and the development of tolerance and dependence. Regular use can lead to liver, heart and kidney damage, acute respiratory distress syndrome and coma. Fatal poisonings with kratom alone are not common; they are usually the result of the administration of large doses (>15 g) of kratom products contaminated with synthetic admixtures or its use with other agents (Rech et al, 2015; Warner et al, 2016; Suhaimi et al., 2016).

Currently, the popularity of kratom is no longer limited to Southeast Asia. The substance is increasingly used in Japan, Europe and the United States, where it can easily be purchased online in the form of leaves, capsules, tablets, powder and concentrated extracts. Kratom is an ingredient in many legal herbal preparations and is sold under various names, often as a “legal opioid”. It has gained considerable popularity among opioid addicts and those grappling with chronic pain because it produces effects similar to those produced by opioids but is perceived to be safer (Warne et al., 2016; Suhaimi et al., 2016). The growing interest in kratom is confirmed by data on the number of Google searches, as well as the increasing number of scientific publications devoted to this substance (Figures 2 and 3; Google Trends; PubMed).

Due to the risk of addiction and abuse, kratom has become a controlled substance in many countries. In Poland, in accordance with the Act of 29 July 2005 on counteracting drug addiction, as amended, and in accordance with the Regulation of the Minister of Health of 17 August 2018 on the list of psychotropic substances, narcotic drugs and new psychoactive substances, both mitragynine and fresh or dried plants, seeds, and extracts of *Mitragyna speciosa* are included in the Polish I-N Group of narcotic drugs.

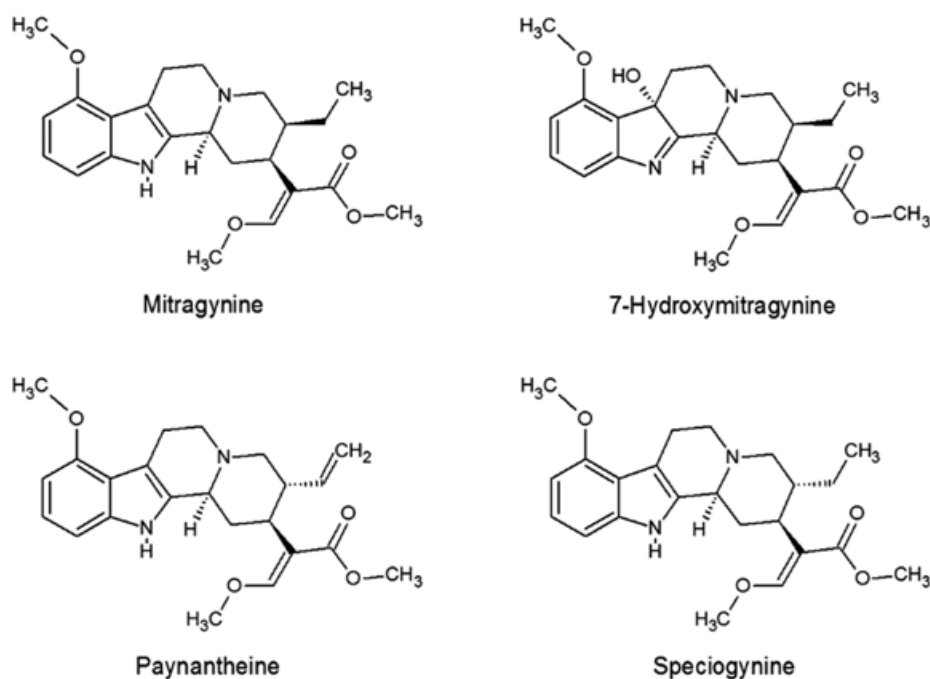


Fig. 1. Chemical structures of mitragynine, 7-hydroxymitragynine, paynantheine and speciogynine.



Fig. 2. The increasing interest in the term “kratom” over time in the world in the last 15 years. A score of 100 represents the highest relative search volume (Google Trends).

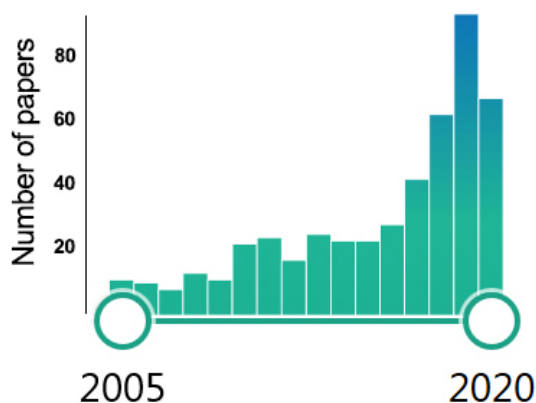


Fig. 3. The increase in the number of scientific papers on kratom in the last 15 years (PubMed).

2. Material

The material for the study consisted of evidence material sent to the Institute of Forensic Science in the years 2009, 2014 and 2019, seized in four separate cases.

Case from 2009

One of the pieces of evidence was a plastic vial labelled “Kratom Leaf” filled with powdered dried plant matter of net weight 2.13 g. The second piece of evidence was a plastic box labelled “Spearment P.E.P. Spice Original” containing powdered dried plant matter of net weight 0.98 g.

Case from 2009

Three bags labelled “Kratom high quality leaves” containing dried plant matter in the form of crushed leaves with a total net weight of 29.29 g.

Case from 2014

Two bags containing greeny-brown dried plant matter with a total net weight of 8.91 g.

Case from 2019

Seven plastic bags containing a khaki-coloured powdered substance with a total net weight of 427.83 g. To each bag was attached the original empty foil packaging, with labels reading respectively: “White Vein Horned” (Fig. 4), “Green Vein Malay”, “Green Vein Borneo”, “White Vein Maeng Da” and “(Mitragnyna Speciosa) by Coastline Kratom, 50 g, Distributed by: Coast Kratom 4705 Southport-Supply Rd.202 Southport, NC 28461 www.coastlinekratom.com, For Soap Making And Aromatherapy. Not for Human Consumption”.

3. Methods

3.1. Materials and reagents

Mitragynine standard in the form of a solution of 0.1 mg/ml in methanol (MeOH), purchased from Cerilliant (Round Rock, Texas, USA), was used for quantitative analyses. Acetonitrile (ACN) of gradient grade for HPLC, MeOH (analytical grade) and formic acid (98–100%) were from Merck (Darmstadt, Germany). Phosphoric(V) acid (85%) was purchased from POCH SA (Gliwice, Poland).

3.2. Preparation of material for tests

Samples of material were prepared for analysis by weighing out 0.20 g of homogenised dried material and extracting it with 4.0 ml of methanol (MeOH). Extracts were centrifuged and analysed directly – in the

case of qualitative analyses; and diluted 1 : 200 with water containing 85% phosphoric(V) acid (100 μ l/l water) in the case of quantitative analyses.

3.3. Instrumental analysis

3.3.1. Qualitative analysis by gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS)

Qualitative analysis was carried out by gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS). An HP 6890N GC System series gas chromatograph coupled to a 5973 Network Mass Selective Detector from Agilent Technologies (USA), which is a quadrupole mass analyser, was used in this study. A 1 μ l sample was injected automatically in the splitless mode. Chromatographic separation of the analysed compounds was carried out on an HP-5MS capillary column (30 m \times 0.25 mm; 0.25 μ m) at a programmable temperature gradient. The initial column temperature (75°C) was maintained for 1 min and then in-

creased linearly (at a rate of 25°C/min) to 280°C, and remained unchanged for 21.8 min. The total analysis time was 31 min. Helium with a constant flow rate of 1.2 ml/min was used as the carrier gas. Electron ionisation (EI) was used, with electron energy of 70 eV. Positive ions were analysed and acquisition was carried out in scan mode in the m/z mass range from 29 to 600 amu. Data collection and analysis were carried out using MSD ChemStation software from Agilent Technologies (version E.02.01.1177). Identification of mitragynine was performed on the basis of the mass spectrum and retention time, and the remaining alkaloids were identified on the basis of characteristic mass spectra.

3.3.2. Quantitative analysis by ultra-performance liquid chromatography (UPLC-PDA)

Quantitative analysis of mitragynine was performed by ultra-performance liquid chromatography using a liquid chromatograph equipped with a photodi-



Fig. 4. Powdered herbal material analyzed in 2019.

ode array spectrophotometric detector (UPLC-PDA). A Nexera X2 apparatus from Shimadzu (Japan) was used in the analysis. Chromatographic separation was achieved on a Kinetex C18 column (50 mm × 2.10 mm; 1.7 μm) from Phenomenex in a reversed phase system with a gradient change in the mobile phase composition. The mobile phase was a mixture of 0.01% phosphoric(V) acid in water (A) and acetonitrile (B). The mobile phase flow rate was 0.6 ml/min and the total analysis time was 7.31 min. The following gradient programme was used in relation to component B: 0 min – 5%, 4.87 min – 55%, 5.29 min – 5%, 7.31 min – 5%. The column thermostating temperature was 30°C. The injection of the sample onto the column was carried out by an autosampler. The volume of sample was 12 μl. Spectra of the substance were recorded in the range from 200 to 400 nm. Collection and analysis of data were carried out using LabSolutions software from Shimadzu (version 5.54 SP2). Quantitative analysis was carried out at a wavelength of 222 nm. The applied UPLC-PDA method was characterised by a limit of detection (LOD) of 0.01% (0.025 μg/ml of solution) and a limit of quantification (LOQ) of 0.025% (0.0625 μg/ml of solution) and maintained linearity up to 2%, corresponding to a concentration in solution of 5 μg/ml (calibration curve equation $y = 123623x$; $R_2 = 0.9999$).

4. Results

The presence of mitragynine was demonstrated in all the materials as a result of analyses of the studied pieces of evidence. Furthermore, the presence of synthetic cannabinoids: JWH-018, CP-47, 497-C8-homologue and its trans isomer were revealed in dried plant material from the packet labelled “Spearmint P.E.P. Spice Original” (case from 2009). The percentage content of mitragynine in powdered substance collected in 2019 was 1.1–1.4%. Paynantheine and speciogynine were also found in the same material (Figures 5 and 6).

5. Discussion

In recent years, kratom has become an increasingly popular psychoactive substance. It is also present on the Polish narcotic drug market. The presence of mitragynine has been demonstrated several times in the practice of the Institute of Forensic Research in evidence material (in the form of dried plant matter or powdered khaki-coloured substance), confirming that the evidence material originated from *M. Speciosa*. The mitragynine content determined in a substance collected in 2019 was 1.1–1.4%, and thus was within the range encountered in this type of material

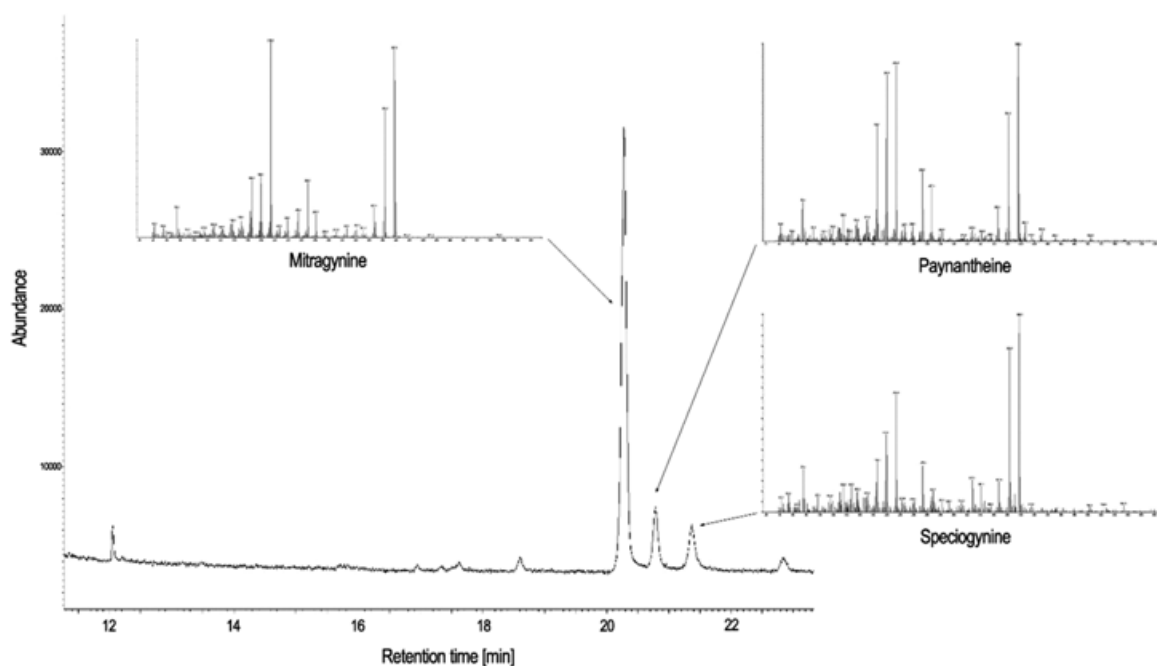


Fig. 5. GC-MS chromatogram and mass spectra of mitragynine, paynantheine and speciogynine in evidence material from 2019.

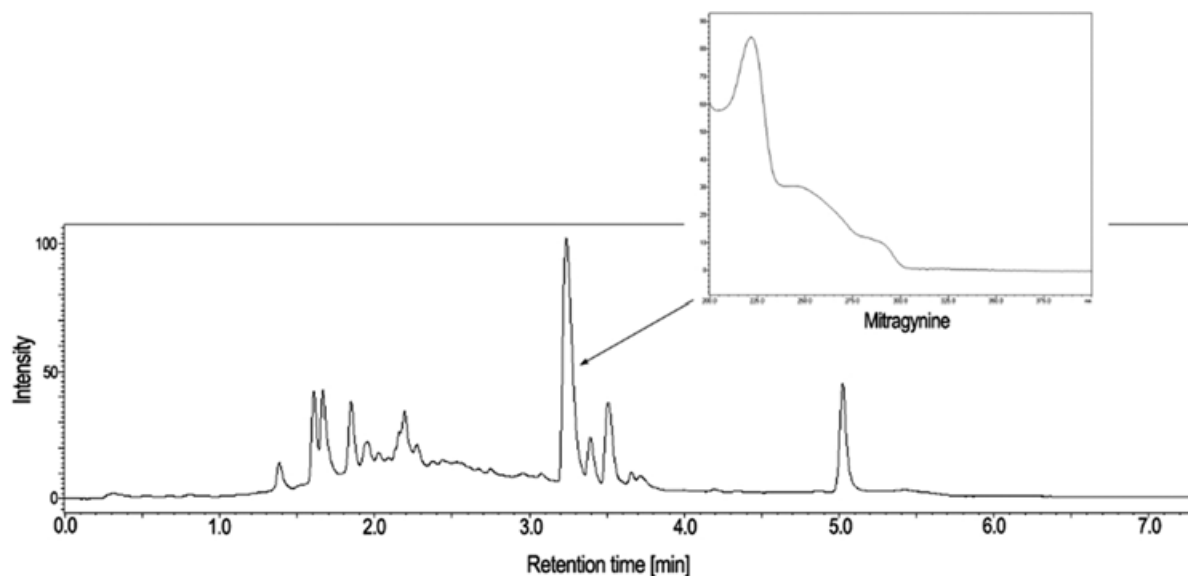


Fig. 6. HPLC-PDA chromatogram and UV-VIS spectrum of mitragynine in evidence material from 2019.

(0.7%–38.7%; Sharma et al., 2018). The same material also showed the presence of other alkaloids – paynantheine and speciogynine, but no 7-hydroxymitragynine was detected. Such a situation should not be surprising, as the content of the first two alkaloids in this type of material is in the ranges of 0.3–12.8% and 0.1–5.3%, respectively, while the content of 7-hydroxymitragynine is usually lower: 0.01–0.75% (Sharma et al., 2018). What is also of some significance is that the analyses were carried out using GC-MS and UPLC-PDA. Detection of this compound may require the application of more sensitive methods (e.g., liquid chromatography coupled with mass spectrometry; LC-MS).

In dried plant material collected in 2009, apart from mitragynine, synthetic cannabinoids – JWH-018, CP-47,497-C8-homologue and its trans isomer, were also found. At the end of the first decade of the 21st century, these were popular synthetic cannabinoids and their addition to plant material was probably intended to enhance or modify the effect of kratom. Synthetic cannabinoids are compounds that most often have stronger action than delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), and their effects are unpredictable and pose great risks to health and life. Enrichment of kratom with other synthetic substances is not a marginal phenomenon and often leads to poisoning. Of particular concern are recent notifications of an increasing number of reported cases involving the identification of kratom ingredients in biological materials collected from users of this plant (Prozialeck, Jivan, Andurkar, 2012; UNODC, 2020). Among fatal poi-

sonings following the ingestion of new psychoactive substances reported in 2019 to the Early Warning Advisory (EWA) of the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), as many as 46% were related to kratom use. Forty-seven cases were reported from the United States and Thailand between 2017 and 2019, of which only 1 was in 2017, 16 in 2018 and as many as 30 cases in 2019. The most commonly detected substances along with kratom were compounds from the opioid group. For deaths in which the cause was determined, kratom (mitragynine and/or 7-hydroxymitragynine to be more precise) was found to be a minor to moderate contributor to death. There were no cases recorded where it was considered that this substance had contributed significantly to death. This was due to circumstances (e.g. co-morbidities) and/or the presence of other agents with potentially greater toxicological significance, such as opioids, sympathomimetics, benzodiazepines and antidepressants, among others (Threats, 2020; Lydecker et al., 2016). Users of kratom most often rate this substance as safe and are not aware of interactions of the psychoactive components of *M. Speciosa* with medicines, narcotic drugs, and even components of other herbal preparations (Prozialeck et al., 2012). Kroonstad et al. (2011) described nine fatal cases linked with administration of products called “Krypton”, which are a mixture of powdered leaves of kratom and a strongly acting opioid – *O*-desmethyltramadol. Another report described a fatal poisoning after administration of a mixture of propylhexedrine (with amphetamine-like stimulant activity) and mitragynine (Holler et al., 2011). There

are also kratom products on the market in which a high content of 7-hydroxymitragynine has been detected, exceeding the typical content in dry leaves (Lydecker et al., 2016). 7-hydroxymitragynine is mainly responsible for analgesic effects, and its affinity for opioid receptors is 17 times greater than that of morphine and as many as 46 times greater than that of mitragynine. 7-hydroxymitragynine is probably the main factor responsible for the addictive potential of kratom (Prozialek et al., 2012; Lydecker et al., 2016).

Available data suggest a clear increase in interest in and use of kratom in Europe and the United States; however, the small number of cases in Poland concerning this substance may indicate that it is still a marginal phenomenon in this country. This situation may change, as interest in alternative medicine is growing, and internet pages offering products with cannabidiol (CBD) also describe the medicinal potential of kratom (e.g. biohemp.pl). Although the sale of kratom in Poland is illegal, its purchase is relatively easy through the internet from countries in which possession and use of this substance is legal (including countries neighbouring Poland – Czech Republic, Slovakia, Germany and Ukraine). A wide range of products, including leaves, capsules, tablets and extracts, and even infusions containing mitragynine, 7-hydroxymitragynine and 7-acetoxymitragynine are available from online suppliers as well as from brick-and-mortar shops (Prozialek et al., 2012; Lydecker et al., 2016). These products can often be ordered with delivery to Poland.

6. Conclusions

In the cases analysed at the Institute of Forensic Research in recent years, the presence of mitragynine has been demonstrated several times in evidence material (in the form of dried plant material or powdered khaki-coloured substance), confirming that the evidence material originated from *M. Speciosa*. The percentage content of this alkaloid was typical for this type of material. The number of cases does not indicate that kratom is a significant problem on the Polish drug market; however, growing interest in this substance in Europe and the United States may change this situation. Kratom is becoming increasingly popular and more easily available. An increasing number of cases worldwide are being reported involving the identification of kratom ingredients in biological materials collected from users, including fatally poisoned individuals. The detection of synthetic cannabinoids in some seized products confirms the current trend in global markets. Although the administration of kratom

alone may appear relatively safe, mixtures of kratom and other substances pose a considerable risk to the health and lives of users. The addictive potential of this drug is also noteworthy.

References

1. CBD vs. kratom – Leczenie bólu różnego pochodzenia. Biohemp.pl, <https://www.biohemp.pl/blog/cbd-vs-kratom-w-leczeniu-bolu-roznego-pochodzenia/>.
2. Google Trends, <https://trends.google.pl/trends/>.
3. Holler, J. M., Vorce, S. P., McDonough-Bender, P. C., Maglulilo, Jr., Solomon, C. J., Levine, B. (2011). A drug toxicity death involving propylhexedrine and mitragynine. *Journal of Analytical Toxicology*, 35(1), 54–59.
4. Kroonstad, R., Roman, M., Thelander, G., Eriksson, A. (2011). Unintentional fatal intoxications with mitragynine and O-desmethyltramadol from the herbalblend Krypton. *Journal of Analytical Toxicology*, 35(4), 242–247.
5. Kruegel, A. C., Grundmann, O. (2017). The medicinal chemistry and neuropharmacology of kratom: A preliminary discussion of a promising medicinal plant and analysis of its potential for abuse. *Neuropharmacology*, 134(A), 108–120.
6. Lydecker, A. G., Sharma, A., McCurdy, C. R., Avery, B. A., Babu, K. M., Boyer, E. W. (2016). Suspected adulteration of commercial kratom products with 7-hydroxymitragynine. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 12(4), 341–349.
7. National Library of Medicine, PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
8. Prozialek, W. C., Jivan, J. K., Andurkar, S. V. (2012). Pharmacology of kratom: An emerging botanical agent with stimulant, analgesic and opioid-like effects. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 112, 792–799.
9. Rech, M. A., Donahey, E., Cappiello Dziedzic, J. M., Oh, L., Greenhalgh, E. (2015). New drugs of abuse. *Pharmacotherapy*, 35(2), 189–197.
10. Sharma, A., Kamble, S. H., León, F., Chear, N. J., King, T. I., Berthold, E. C., Ramanathan, S., McCurdy, C. R., Avery, B. A. (2019). Simultaneous quantification of ten key kratom alkaloids in *Mitragyna speciosa* leaf extracts and commercial products by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis*, 11(8), 1162–1171.
11. Suhaimi, F. W., Yusoff, N. H., Hassan, R., Mansor, S. M., Navaratnam, V., Müller, C. P., Hassan, Z. (2016). Neurobiology of Kratom and its main alkaloid mitragynine. *Brain Research Bulletin*, 126(Pt 1), 29–40.
12. UNODC. Current NPS Threats. Volume II, January 2020. https://www.unodc.org/documents/scientific/Current_NPS_Threats_Volume_II_Web.pdf.

13. Warner, M. L., Kaufman, N. C., Grundmann, O. (2016). The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse. *International Journal of Legal Medicine*, 130(1), 127–138.
14. White, C. M. (2018). Pharmacologic and clinical assessment of kratom. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 75(5), 261–267.

Corresponding author

Assoc. Prof. Piotr Adamowicz
Institute of Forensic Research
ul. Westerplatte 9
PL 31-033 Kraków
e-mail: padamowicz@ies.gov.pl

KRATOM – ROŚLINNY PREPARAT WZBUDZAJĄCY CORAZ WIĘKSZE ZAINTERESOWANIE I ZANIEPOKOJENIE

1. Wprowadzenie

Kratom to potoczne określenie rośliny *Mitragyna speciosa*, wiecznie zielonego drzewa pochodzącego z Azji Południowo-Wschodniej. Tą samą nazwą określa się również produkty uzyskane z tej rośliny. Głównymi związkami psychoaktywnymi występującymi w *M. speciosa* są mitragynina i 7-hydroksymitragynina (Ryc. 1). Mitragynina jest częściowym agonistą receptorów opioidowych μ (Kruegel, Grundmann, 2017). Pobudza również receptory α_2 -adrenergiczne, hamując uwalnianie noradrenaliny (White, 2018). Zawartość mitragyniny w liściach może się znacznie różnić w zależności od odmiany, wieku, pochodzenia roślin, a także czynników środowiskowych oraz czasu zbioru i może stanowić nawet 66% całkowitej zawartości alkaloidów (Warner, Kaufman, Grundmann, 2016; Suhaimi i in., 2016; Lydecker i in., 2016). Prócz tego związku z *M. speciosa* wyizolowano ponad 40 innych alkaloidów, w tym pajnanteinę i speciogyninę (Ryc. 1). Całkowita zawartość alkaloidów w suszonych liściach waha się w granicach 0,5–1,5% (Lydecker i in., 2016).

Kratom używany jest w medycynie tradycyjnej, m.in. w celu łagodzenia bólu mięśni, infekcji jelitowych, kaszlu i biegunki oraz zwiększenia energii i apetytu w sposób podobny do khatu i koki, a także jako środek psychoaktywny i poprawiający nastrój. Stosowany jest również w celu zniwelowania objawów odstawienia opioidów (Warner i in., 2016; Suhaimi i in., 2016). Świeże liście *M. speciosa* są najczęściej żute, natomiast wysuszone liście pali się lub po sproszkowaniu przyrządza się z nich herbatę. Pierwsze efekty działania są obserwowane po około 5 minutach i trwają od dwóch do pięciu godzin (Rech, Donahey, Cappiello Dziedzic, Oh, Greenhalgh, 2015). W małych dawkach (1–5 g suchych liści) kratom charakteryzuje się działaniem pobudzającym zbliżonym do kokainy – poprawia nastrój, wywołuje euforię, wzmożoną czujność, nasila empatię i ułatwia kontakty towarzyskie. Wyższe dawki (5–15 g suchych liści) naśladują przeciwbólowe i uspokajające działanie opioidów (Lydecker i in., 2016). Po przyjęciu kratomu mogą wystąpić nudności, zawroty głowy, zaparcia, świąd i dysfunkcje seksualne. Ponadto dochodzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, zapać i zwężenia źrenic. Zróżnicowane działanie tego środka może być wynikiem oddziaływania wielu różnych alkaloidów obecnych w liściach *M. speciosa* na różne receptory (Warner i in., 2016; Suhaimi i in., 2016). Długotrwałe przyjmowanie kratomu powoduje bezsenność, jadłowstręt, utratę masy ciała, suchość w jamie ustnej, poliurię, psychozy oraz rozwój tolerancji

i uzależnienia. Regularnie stosowany może doprowadzić do uszkodzenia wątroby, serca i nerek, wystąpienia zespołu ostrej niewydolności oddechowej i śpiączki. Zatrucie śmiertelne samym kratomem nie są częste i zazwyczaj są skutkiem przyjęcia dużych dawek (>15 g) produktów zanieczyszczonych syntetycznymi domieszkami lub też jego zastosowania wraz z innymi środkami (Rech i in., 2015; Warner i in., 2016; Suhaimi i in., 2016).

Obecnie popularność kratomu nie ogranicza się już tylko do Azji Południowo-Wschodniej. Substancja ta jest coraz częściej stosowana w Japonii, Europie i Stanach Zjednoczonych, gdzie można ją łatwo kupić przez Internet w postaci liści, kapsułek, tabletek, proszku oraz stężonych ekstraktów. Kratom jest składnikiem wielu legalnych ziołowych preparatów i jest sprzedawany pod różnymi nazwami, często jako „legalny opioid”. Zyskał on dużą popularność wśród osób uzależnionych od opioidów, a także borykających się z przewlekłym bólem, ponieważ przynosi efekty zbliżone do tych wywołanych przez opioidy, lecz jest postrzegany jako bezpieczniejszy (Warne i in., 2016; Suhaimi i in., 2016). Coraz większe zainteresowanie kratomem potwierdzają dane dotyczące liczby wyszukiwań przez stronę Google, a także wzrastająca liczba publikacji naukowych poświęconych tej substancji (Ryc. 2 i 3; Google Trends; PubMed).

Ze względu na ryzyko uzależnienia i nadużywania kratom stał się substancją kontrolowaną w wielu krajach. W Polsce, zgodnie z Ustawą z dnia 29 lipca 2005 roku o przeciwdziałaniu narkomanii z późniejszymi zmianami, w myśl Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych zarówno mitragynina, jak i rośliny żywe lub susz, nasiona, wyciągi oraz ekstrakty *Mitragyna speciosa* są zaliczane do środków odurzających z grupy I-N.

2. Materiał

Materiał do badań stanowiły dowody rzeczowe nadesłane do Instytutu Ekspertyz Sądowych w latach 2009, 2014 i 2019, zabezpieczone do czterech odrębnych spraw.

Sprawa z 2009 roku

Jeden z dowodów stanowiła plastikowa fiolka z opisem „*Kratom Leaf*” wypełniona rozdrobnionym suszem roślinnym o masie netto 2,13 g. Drugi dowód stanowi-

ło plastikowe pudełeczko z etykietką „*Spearmint P.E.P. Spice Original*” zawierające rozdrobniony susz roślinny o masie netto 0,98 g.

Sprawa z 2009 roku

Trzy woreczki z etykietkami o treści „*Kratom high quality leaves*” zawierające susz roślinny w postaci pokruszonych liści o łącznej masie netto 29,29 g.

Sprawa z 2014 roku

Dwa woreczki z suszem roślinnym koloru zielono-brązowego o łącznej masie netto 8,91 g.

Sprawa z 2019 roku

Siedem woreczków foliowych zawierających sproszkowaną substancję w kolorze khaki o łącznej masie netto 427,83 g. Do każdego woreczka dołączono oryginalne, foliowe, puste opakowania z etykietkami o treści odpowiednio: „*White Vein Horned*” (Ryc. 4), „*Green Vein Malay*”, „*Green Vein Borneo*”, „*White Vein Maeng Da*” oraz „*(Mitragyna Speciosa) by Coastline Kratom, 50 g, Distributed by: Coast Kratom 4705 Southport-Supply Rd.202 Southport, NC 28461 www.coastlinekratom.com, For Soap Making And Aromatherapy. Not for Human Consumption*”.

3. Metody

3.1. Materiały i odczynniki

Do analiz ilościowych stosowano wzorzec mitragyniny w postaci roztworu 0,1 mg/ml w metanolu (MeOH), który został zakupiony w firmie Cerilliant (Round Rock, Teksas, Stany Zjednoczone). Acetonitryl (ACN) czystości gradientowej do HPLC, MeOH (czysty do analiz) oraz kwas mrówkowy (98–100%) pochodziły z firmy Merck (Darmstadt, Niemcy). Kwas fosforowy(V) (85%) zakupiono w firmie POCH SA (Gliwice, Polska).

3.2. Przygotowanie materiału do badań

Próbki materiału przygotowywano do badań poprzez odważenie 0,20 g zhomogenizowanego suszu i jego ekstrakcję w 4,0 ml metanolu (MeOH). Ekstrakty odwirowywano i analizowano wprost – w przypadku badań jakościowych, oraz rozcieńczano w stosunku 1 : 200 wodą z dodatkiem 85% kwasu fosforowego(V) (100 µl/l wody) do badań ilościowych.

3.3. Analiza instrumentalna

3.3.1. Analiza jakościowa techniką chromatografii gazowej połączonej ze spektrometrią mas (GC-MS)

Analizę jakościową przeprowadzono metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS). W badaniach wykorzystano chromatograf gazowy serii HP 6890N GC System sprzężony ze spektrometrem mas 5973 Network Mass Selective Detektor firmy Agilent Technologies (Stany Zjednoczone), będący kwadrupolowym analizatorem mas. Próbkę w objętości 1 µl dozowano automatycznie w trybie bez podziału strumienia gazu nośnego. Chromatograficzny rozdział badanych związków przeprowadzono na kolumnie kapilarnej HP-5MS (30 m × 0,25 mm; 0,25 µm) w programowanym przyroście temperatury. Temperatura początkowa kolumny (75°C) utrzymywana była przez 1 min, a następnie liniowo (z szybkością 25°C/min) wzrastała do 280°C i pozostawała niezmienną przez 21,8 min. Całkowity czas analizy wynosił 31 min. Jako gaz nośny zastosowano hel o stałym natężeniu przepływu wynoszącym 1,2 ml/min. Zastosowano jonizację strumieniem elektronów (EI), których energia wynosiła 70 eV. Analizowano jony dodatnie, a akwizycję prowadzono w trybie skanowania zakresu mas m/z od 29 do 600 amu. Zbieranie i analizę danych prowadzono za pomocą oprogramowania MSD ChemStation firmy Agilent Technologies (wersja E.02.01.1177). Identyfikacja mitragyniny prowadzona była na podstawie widma masowego i czasu retencji, a pozostałe alkaloidy zostały zidentyfikowane na podstawie charakterystycznych widm masowych.

3.3.2. Analiza ilościowa techniką ultrawysokosprawnej chromatografii ciekowej (UPLC-PDA)

Analizę ilościową mitragyniny przeprowadzono metodą ultrawysokosprawnej chromatografii ciekowej, stosując chromatograf ciekowy wyposażony w detektor spektrofotometryczny z szeregiem diod (UPLC-PDA). Do badań wykorzystano aparat Nexera X2 firmy Shimadzu (Japonia). Rozdział chromatograficzny przeprowadzono na kolumnie Kinetex C18 (50 mm × 2,10 mm; 1,7 µm) firmy Phenomenex w odwróconym układzie faz przy gradientowej zmianie składu fazy ruchomej. Fazę ruchomą stanowiła mieszanina 0,01% kwasu fosforowego(V) w wodzie (A) i acetonitrylu (B). Natężenie przepływu fazy ruchomej wynosiło 0,6 ml/min, a całkowity czas analizy 7,31 min. W odniesieniu do składnika B zastosowano następujący program gradientowy: 0 min – 5%, 4,87 min – 55%, 5,29 min – 5%, 7,31 min – 5%. Temperatura termostatowania kolumny wynosiła 30°C. Dozowanie próbki na kolumnę odbywało się przez automatyczny podajnik próbek. Objętość próbki nanoszo-

nej na kolumnę wynosiła 12 µl. Widma substancji rejestrowano w zakresie spektralnym od 200 do 400 nm. Zbieranie i analizę danych prowadzono za pomocą oprogramowania LabSolutions firmy Shimadzu (wersja 5.54 SP2). Analizę ilościową prowadzono dla długości fali równej 222 nm. Zastosowana metoda UPLC-PDA charakteryzowała się granicą detekcji (LOD) równą 0,01% (0,025 µg/ml roztworu) i granicą oznaczalności (LOQ) wynoszącą 0,025% (0,0625 µg/ml roztworu) oraz zachowywała liniowość do 2%, co odpowiadało stężeniu w roztworze 5 µg/ml (równanie krzywej kalibracyjnej $y = 123623x$; $R^2 = 0,9999$).

4. Wyniki

W wyniku analiz badanych dowodów we wszystkich materiałach wykazano obecność mitragyniny. Ponadto w suszu roślinnym z opakowania z opisem „*Spearmint P.E.P. Spice Original*” (sprawa z 2009 roku) wykazano również obecność syntetycznych kannabinoidów JWH-018, homologu C8 związku CP-47,497 oraz jego trans izomeru. Zawartość procentowa mitragyniny w sproszkowanej substancji zabezpieczonej w 2019 roku wynosiła 1,1–1,4%. W tym samym materiale wykazano również obecność pajnanteiny i speciogyniny (Ryc. 5 i 6).

5. Dyskusja

W ostatnich latach kratom staje się coraz popularniejszym środkiem psychoaktywnym. Jest on również obecny na polskim rynku narkotykowym. W praktyce Instytutu Ekspertyz Sądowych kilkakrotnie wykazywano obecność mitragyniny w materiale dowodowym (w postaci suszu roślinnego lub sproszkowanej substancji koloru khaki), potwierdzając, że pochodził z *M. speciosa*. Stwierdzona zawartość mitragyniny w substancji zabezpieczonej w 2019 roku wynosiła 1,1–1,4%, a więc mieściła się w zakresie spotykanych w tego typu materiałach (0,7%–38,7%) (Sharma i in., 2018). W tym samym materiale wykazano również obecność innych alkaloidów – pajnanteiny i speciogyniny, lecz nie stwierdzono 7-hydroksymitragyniny. Sytuacja taka nie powinna dziwić, ponieważ zawartość dwóch pierwszych substancji w tego typu materiałach mieści się w zakresach odpowiednio 0,3–12,8% i 0,1–5,3%, podczas gdy zawartość 7-hydroksymitragyniny jest zazwyczaj niższa – 0,01–0,75% (Sharma i in., 2018). Nie bez znaczenia jest również to, że badania prowadzono technikami GC-MS i UPLC-PDA. Wykrycie tego związku może wymagać zastosowania czulszych metod (np. chromatografii cieczowej połączonej ze spektrometrią mas; LC-MS).

W suszu roślinnym zabezpieczonym w 2009 roku wykazano prócz mitragyniny również syntetyczne kan-

nabinoidy – JWH-018, homolog C8 związku CP-47,497 oraz jego trans izomer. Pod koniec pierwszej dekady XXI wieku były to popularne syntetyczne kannabinoidy, a ich dodatek do materiału roślinnego miał zapewne na celu wzmocnienie lub modyfikację działania kratomu. Syntetyczne kannabinoidy są związkami o najczęściej silniejszym działaniu od delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC), a ich efekty są nieprzewidywalne i stanowią ogromne zagrożenie dla zdrowia i życia. Wzbogacanie kratomu innymi syntetycznymi substancjami nie jest zjawiskiem marginalnym i często prowadzi do zatruć. Szczególne obawy budzą ostatnie doniesienia o coraz większej liczbie raportowanych spraw związanych z identyfikacją składników kratomu w materiałach biologicznych pobranych od użytkowników tej rośliny (Prozialek, Jivan i Andurkar, 2012; UNODC, 2020). Wśród zatruć śmiertelnych po przyjęciu nowych substancji psychoaktywnych zareportowanych w 2019 roku do Early Warning Advisory (EWA) działającego w ramach Biura Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przestępczości (UNODC) aż 46% związanych było z użyciem kratomu. W latach 2017–2019 zgłoszono czterdzieści siedem przypadków ze Stanów Zjednoczonych i Tajlandii, z czego tylko 1 w 2017 r., 16 w 2018 i aż 30 przypadków w 2019 roku. Najczęściej wykrywanymi substancjami wraz z kratomem były związki z grupy opioidów. W przypadku zgonów, w których określono przyczynę, stwierdzono, że kratom (a w zasadzie mitragynina i/lub 7-hydroksymitragynina) w niewielkim lub średnim stopniu przyczyniły się do śmierci. Nie zanotowano przypadków, w których uznano, że ta substancja przyczyniła się w znacznym stopniu do śmierci. Wynikało to z okoliczności (np. chorób współistniejących) i/lub obecności innych środków o potencjalnie większym znaczeniu toksykologicznym, takich jak m.in. opioidy, sympatykomimetyki, benzodiazepiny i antydepresanty (Threats, 2020; Lydecker i in., 2016). Użytkownicy kratomu najczęściej oceniają ten środek jako bezpieczny i nie są świadomi interakcji składników psychoaktywnych *M. speciosa* z lekami, narkotykami, a nawet składnikami innych preparatów ziołowych (Prozialek i in., 2012). Kroonstad i in. (2011) opisali dziewięć śmiertelnych przypadków związanych z przyjęciem produktów „Krypton” będących mieszaniną sproszkowanych liści kratomu oraz silnie działającego opioidu – *O*-demetylotramadolu. W innym doniesieniu opisano śmiertelne zatrucie po przyjęciu mieszaniny propyloheksedryny (o działaniu pobudzającym zbliżonym do amfetaminy) oraz mitragyniny (Holler i in., 2011). Na rynku obecne są również produkty kratomu, w których wykrywano dużą zawartość 7-hydroksymitragyniny, przekraczającą typową zawartość w suchych liściach (Lydecker i in., 2016). 7-hydroksymitragynina jest w głównej mierze odpowiedzialna za działanie przeciwbólne, a jej powinowactwo do receptorów opioidowych jest 17 razy większe niż morfiny i aż 46

razy większe niż mitragyniny. 7-hydroksymitragynina jest prawdopodobnie głównym czynnikiem odpowiedzialnym za potencjał uzależniający kratomu (Prozialek i in., 2012; Lydecker i in., 2016).

Dostępne dane sugerują wyraźny wzrost zainteresowania i używania kratomu w Europie i Stanach Zjednoczonych, jednak niewielka liczba spraw dotyczących tej substancji może świadczyć, że wciąż jest to zjawisko marginalne w Polsce. Sytuacja ta może ulec zmianie, ponieważ wzrasta zainteresowanie medycyną alternatywną, a strony internetowe oferujące produkty z kannabidiolem (CBD) opisują również leczniczy potencjał kratomu (biohemp.pl). Pomimo że sprzedaż kratomu w Polsce jest nielegalna, to jego zakup jest stosunkowo łatwy poprzez Internet w krajach, w których posiadanie i używanie tej substancji jest legalne (w tym w sąsiadujących z Polską – Republice Czeskiej, Słowacji, Niemczech i Ukrainie). U dostawców internetowych, a także w sklepach stacjonarnych dostępna jest szeroka gama produktów, w tym liście, kapsułki, tabletki oraz ekstrakty, a nawet nalewki zawierające mitragyninę, 7-hydroksymitragyninę i 7-acetoksymitragyninę (Prozialek i in., 2012; Lydecker i in., 2016). Produkty te często można zamówić z dostawą do Polski.

6. Wnioski

W analizowanych w Instytucie Ekspertyz Sądowych w ubiegłych latach sprawach kilkakrotnie wykazywano obecność mitragyniny w materiale dowodowym (w postaci suszu roślinnego lub sproszkowanej substancji koloru khaki) potwierdzając, że pochodził z *M. speciosa*. Zawartość procentowa tego alkaloidu była typowa dla tego rodzaju materiałów. Liczba spraw nie wskazuje, aby kratom był istotnym problemem na polskim rynku narkotykowym, niemniej wzrastające zainteresowanie tą substancją w Europie i Stanach Zjednoczonych może zmienić tę sytuację. Staje się on coraz bardziej popularny i łatwiej dostępny. Na świecie wzrasta liczba raportowanych spraw związanych z identyfikacją składników kratomu w materiałach biologicznych pobranych od użytkowników, w tym od osób śmiertelnie zatrutych. Wykrycie syntetycznych kannabinoidów w niektórych zabezpieczonych produktach potwierdza obecny na światowych rynkach trend. Pomimo że przyjmowanie samego kratomu może się wydawać stosunkowo bezpieczne, to jego mieszaniny wraz z innymi środkami stanowią duże zagrożenie dla zdrowia i życia użytkowników. Warto również zwrócić uwagę na potencjał uzależniający tego środka.