

Tudományos állásfoglalás (tervezet)

Tudományos állásfoglalás az étrend-kiegészítőkben, egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazni kívánt *Uncaria tomentosa* kéreg biztonságosságáról

Szakértő Testület
OÉTI 2013. június 14.

Tartalomjegyzék

Összefoglalás	1
1. A feladat meghatározása	1
2. A növényi anyag azonosítása	2
3. Előállítási folyamat leírása	3
4. Kémia összetétel	3
5. Specifikáció	4
6. Stabilitás	5
7. Felhasználási cél	5
8. Meglévő értékelések	6
9. Expozíció	7
10. Biztonságosság	8
11. Következtetés	10
Irodalomjegyzék	11

Összefoglalás

A Gradiens Termékfejlesztő Kft. kérelmére a Szakértői Testület megvizsgálta a *Uncaria tomentosa* kéreg státuszának megváltoztatásának (törlésének) lehetőségét az étrend-kiegészítőkben és az egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazásra nem javasolt, vagy alkalmazásra csak korlátozással javasolt növényekre vonatkozó listában. A kérelmező az *Uncaria tomentosa* kéreg biztonságosságának újraértékeléséhez benyújtott dokumentációt a Szakértői Testület útmutatójának megfelelő szerkezetben, de nem az elvárható objektivitással állította össze. Szakértői Testület a benyújtott kérelem és a hozzá csatolt szakirodalmak alapján az értékelést lefolytatta és arra az álláspontra jutott, hogy minden *Uncaria* faj (növényi rész kéreg) maradjon az étrend-kiegészítőkben és az egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazásra nem javasolt növények listáján, mivel az erős hatású oxindol alkaloidok biztonságos szintje (legyen szó akár a toxikológiai szempontból nagyobb kockázatot jelentő tetraciklusos, akár a hatásért felelősnek vélt pentaciklusos oxindol alkaloidokról) a benyújtott szakirodalmi adatokból, illetve a hagyományos alkalmazásból nem állapítható meg egyértelműen. Ezért a Bizottság további, az objektív értékeléshez releváns közléseket is figyelembe vett. A biztonságos alkalmazásra vonatkozó feltételek ellentmondásossága, valamint az étrend-kiegészítőkben történő alkalmazás indokoltságának hiánya miatt a Testület az *Uncaria tomentosa* kéreg korlátozással történő alkalmazásának lehetőségét sem tartja megalapozottnak.

1. A feladat meghatározása

Az Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet (OÉTI) által működtetett Szakértő Testület (továbbiakban Testület) a növényi hatóanyagok ártalmatlanságának, illetve alkalmazhatóságának szakszerű, tudományos értékelése, elemzése alapján

összeállított egy listát az étrend-kiegészítőkből és az egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazásra nem javasolt, vagy alkalmazásra csak korlátozással javasolt növényekről (továbbiakban negatív lista). A Testület ugyancsak meghatározta az étrend-kiegészítőkből, egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazni kívánt gyógynövények (növényi anyagok és növényi készítmények) biztonságosságának értékeléséhez szükséges dokumentációk körét (továbbiakban útmutató), melynek alapján lehetőség van egy adott növény negatív listáról történő levételére, vagy arra, hogy az adott növény az „alkalmazásra nem javasolt” státuszából a „korlátozással alkalmazható” státuszba kerüljön. A Gradiens Termékfejlesztő Kft. (2074 Perbál, Levendula u. 1.) vállalkozás (továbbiakban kérelmező) 2012. november 23-án kérelmet nyújtott be az OÉTI-hez az *Uncaria tomentosa* kéreg negatív listáról történő levételét kérve. A Testület a kérelmet megvizsgálta és a megalapozott tudományos állásfoglalás kialakításához kérdések formájában 2013. március 5-én kiegészítő információk benyújtására kérte fel a kérelmezőt, aki ennek a kérésnek 2013. április 11-én eleget is tett. A kérelmező által benyújtott - a nagyszámú rendelkezésre álló tudományos közleményből kiragadott - közlések az értékeléshez során felmerült kérdésekre nem, vagy csak egyoldalú válaszokat adnak; negatív, kritikus, a kérelem indokoltságát megkérdőjelező következtetéseket tartalmazó közlemények nem kerültek a beadott válogatásba. Így például az *Uncaria* fajok kémiai és farmakológiai vizsgálatait részletesen összefoglaló közlések hiánya feltűnő (pl. Heitzman et al., 2005). Éppen ezért a Testület az eredeti kérelem, a benyújtott kiegészítő információk együttes értékelésén túlmenően a rendelkezésre álló egyéb szakirodalmi adatokat is figyelembe véve alakította ki álláspontját.

Tekintettel arra, hogy az étrend-kiegészítőkből, valamint az egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazásra nem javasolt növények listáján (a kérelem benyújtásának időpontjában) minden *Uncaria* faj tiltott megjelöléssel szerepelt, viszont a kérelmező az *Uncaria tomentosa* pontosabban az abból hidro-alkoholos extrakcióval előállított száraz kivonat étrend-kiegészítő készítményben történő felhasználhatóságának engedélyezését kérte, ezért a Testület a kérelmet az alábbiak szerint értelmezte:

A Testület annak lehetőségét vizsgálta, hogy az *Uncaria tomentosa* kéreg, és így az abból hidro-alkoholos extrakcióval előállított speciális száraz kivonat, a biztonságos alkalmazhatóságára benyújtott adatok alapján - a minden *Uncaria* fajra vonatkozó általános tiltás szűkítésével- átkerülhet-e a korlátozással alkalmazható kategóriába.

A Testületnek nem feladata, hogy egy konkrét készítményre vonatkozóan állásfoglalást adjon, ezért a Testület állásfoglalása nem a kérelmező által nevesített konkrét étrend-kiegészítő készítményre, hanem az *Uncaria tomentos* kéreg - és ezzel összefüggésben az abból hidro-alkoholos extrakcióval előállított speciális száraz kivonat - biztonságos alkalmazhatóságára vonatkozik étrend-kiegészítőkből, valamint az egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben.

2. A növényi anyag azonosítása

Megnevezések:

Uncaria tomentosa (Willd) Dc. cortex

Szinonimák: Nauclea aculeata auct. Non Willd., N. cinchoneae DC, N. polycephala A. Rich., N. tomentosa Willd., Ourouparia polycephala Baill., Uncaria surinamensis Miq., U. tomentosa DC, Uruparia tomentosa (Willd.) O. Kuntze

Egyéb nevek: Bejuco de agua, cat's claw, cat's thorn, deixa, garabato, garabato amarillo, garabato colorado, garra gabilan, hank's clay, jipotatsa, Katzenkralle, kug kukjaqui, micho-mentis, paotati-mosha, paraguayayo, rangaya, saventaro, toron, tsachik, tua juncara, una de gato, una de gato de altura, uncucha, unganangi, unganangi, unha de gato

Rendszertan:

Család: Buzérfélék (Rubiaceae)
Nemzetség: Uncaria
Faj: Uncaria tomentosa / Macskakarom

Növényi rész: kéreg

A szakirodalomban található adatok alapján (WHO monográfia, Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis) az *Uncaria tomentosa* növényteni szempontból jól meghatározottnak tekinthető.

3. Előállítási folyamat leírása

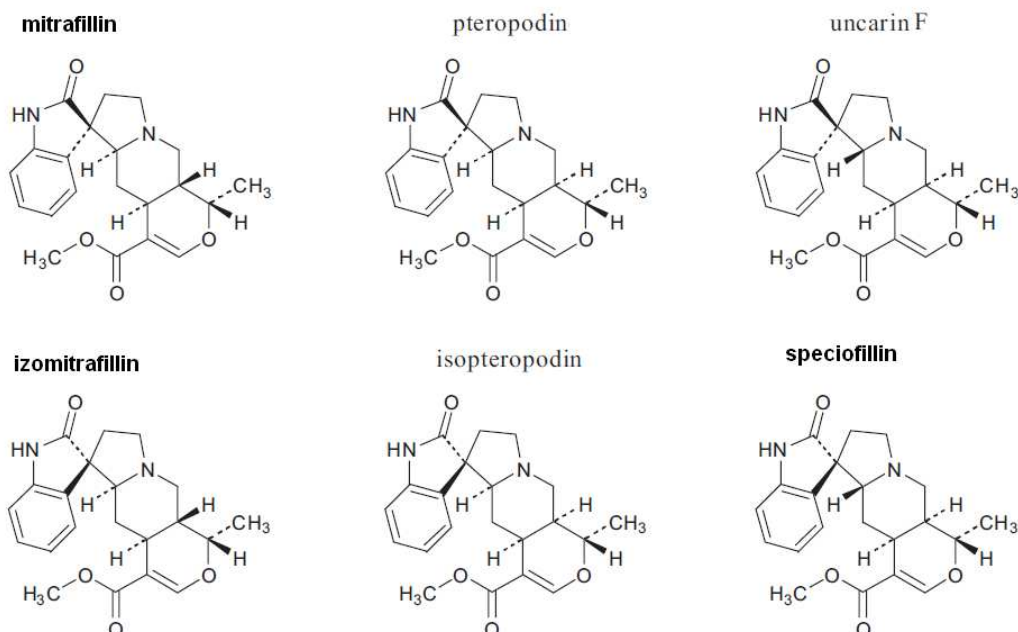
A kérelmező által benyújtott dokumentum tartalmazza az *Uncaria tomentosa* kéreg feldolgozási folyamatának (extrakciójának) leírását, miszerint a növényi anyag (minősített drog) extrakciója 50%-os izopropil alkohol oldószerrel történik több lépésben. Az extrakcióval nyert kivonatok egyesítését követően az egyesített kivonat sűrítése atmoszférikus nyomáson történik és a sűrített kivonatot pentaciklikus oxindol alkaloid (POA) tartalomra minősítik. A végső száraz kivonat előállítására, a pentaciklikus oxindol alkaloid tartalom beállítására porlasztva szárítás útján, megfelelő hordozók felhasználásával kerül sor. Az így nyert száraz kivonatban a drog: extraktum arány 6,5 - 7,5 :1, míg az összes oxindol-alkaloid tartalma 8,5 -12 mg/g száraz kivonat.

4. Kémia összetétel

A *Uncaria tomentosa* kéreg jellemző tartalomanyagai számos monográfiában megtalálhatók (WHO monográfia, Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis) a következők szerint:

Indol alkaloidok (0.15–4.60%):

- elősorban pentaciklusos oxindol alkaloidok úgymint pteropodin, izopteropodin, speciofillin, uncarin F, mitrafillin, izomitrafillin),



továbbá

- tetraciklusos oxindol alkaloidok, úgymint izorinchofillin és rinchofillin

Triterpén szaponin kinovasav-glikozidok, oleanolsav, urzolsav, kínasav, valamint procyanidinek

5. Specifikáció

A *Uncaria tomentosa* kéregre vonatkozóan a kérelmező részletes specifikációt nem nyújtott be, ezért e tekintetben a WHO monográfia szerinti specifikáció tekinthető iránymutatónak (lásd lentebb).

A kérelmező által benyújtott kiegészítő beadvány szerint az általa vizsgált növényi anyag (növényi drog) minták összes oxindol alkaloid tartalma 2,62 mg – 12,1 mg /g drog (0,3 % -1,2 %) tartományban volt, melyből a tetraciklusos komponensek mennyisége legfeljebb 0,58 mg/ g drog (0,06 %) volt, de több esetben a minta a kimutatási határ alatt tartalmazott tetraciklusos alkaloidot.

A WHO monográfia szerint az *Uncaria tomentosa* kéregre vonatkozó követelmények az alábbiak:

Leírás:

Az aprított kéreg számos hancsrostot (legfeljebb 7 cm-es méretig), rostkötegeket és finom morzsolódó héjat illetve kérget tartalmaz. A fűrészpor szerű aprított kéreg legfeljebb 1 cm-es farostokat, kis mennyiségben rövid hancsrostot és nyomokban porított kérget tartalmaz.

Organoleptikus tulajdonságok:

Illata vagy íze nem jellemző.

Mikroszkopikus tulajdonságok:

Sötét, részben kiemelkedő, de csak alig strukturált gyűrűk. Megvilágítás alatt a háncrestok hálózatszerű vagy hálószerű szerkezetet mutatnak barnás csillogással. A porított kéreg apróra tört fa részeket, háncrest és kérget és a szárított nedv világos kristályos részecskéit tartalmazza.

Azonossági vizsgálatok:

Makroszkopikus mikroszkopikus tulajdonságok vizsgálata (lásd fentebb), a jellemző oxindol alkaloidok azonosítása vékony réteg és nagynyomású folyadék kromatográfia segítségével.

Tisztasági vizsgálatok

Mikrobiológia

A növényi anyagokra vonatkozó gyógyszerkönyvi határértékek szerint

Növényvédőszer maradványok:

Az aldrin és dieldrin maximális szintje 0.05 mg/kg. A további növényvédőszer maradványok tekintetében a gyógyszerkönyvi előírások az irányadóak.

Nehézfémek és tisztasági paraméterek

A növényi anyagokra vonatkozó (gyógyszerkönyvi) előírásokkal összhangban.

Tartalom

Összes tetraciklusos oxindol alkaloid: maximum 0.02%

A 3. pontban szerint előállított szárazkivonat összetevői közül a kérelem az oxindol alkaloid tartalomra helyez figyelmet, melyek koncentrációját 8,5 — 12 mg/g száraz kivonat tartományban határozza meg. Ezen túlmenően a száraz kivonatra vonatkozóan a kérelem specifikációt nem tartalmaz. A szárazkivonat tetraciklusos alkaloidok tartalmának megengedhető maximális szintjére a kérelmező a 0,1 % (m/m) határértéket tartja elfogadhatónak.

A kérelemben található specifikáció egy konkrét étrend-kiegészítő készítményre vonatkozik, melynek értékelése nem része a jelen állásfoglalásnak.

6. Stabilitás

A benyújtott kérelem nem tartalmazott értékelhető adatot a növényi anyag illetve növényi készítmény (kivonat) stabilitását illetően. A kérelmező által bemutatott stabilitási vizsgálat adatai egy konkrét étrend-kiegészítő készítményre vonatkoznak, mely alapján csak feltételezhető, hogy sem a növényi anyag sem a növényi készítmény (száraz kivonat) esetében a pentaciklusos alkaloidok mennyisége nem változik a hat hónapos - 40 °C-on, 18-28 °C-on és 5 °C-on történő - tárolás során.

7. Felhasználási cél

A kérelmező által benyújtott dokumentációban felhasználási célként az alábbiak terápiás célok lettek megjelölve:

- anyagcsere-zavarokból kialakult panaszok, illetve az abból eredő megromlott egészségi állapot javítása

A fent felhasználási célt a kérelmező a kiegészítő beadványában a következők szerint pontosította az Európai Élelmiszer-biztonsági Hatóság (EFSA) által értékelt vagy értékelés alatt álló állítások listája alapján* (Consolidated list of Article 13 health claims: EFSA 2011.)

- az *Uncaria tomentosa* hozzájárul az immunrendszer megfelelő működéséhez

Az immunrendszer megfelelő működése kedvező élettani hatásnak tekinthető, így az értékelést a Testület ennek figyelembe vételével folytatta le.

Megjegyzendő, hogy az Európai Élelmiszer-biztonsági Hatóság (EFSA) által értékelt vagy értékelés alatt álló állítások listáján az alábbi állítás is megtalálható:

- az *Uncaria tomentosa* hozzájárul az ízületek rugalmasságának fenntartáshoz

Az EFSA azonban a rendelkezésre álló szakirodalmi adatok értékelése alapján nem talál ok-okozati összefüggést az *Uncaria tomentosa* fogyasztása és az ízületek egészsége (rugalmassága) között.

*: Az a tény azonban, hogy az EFSA a fenti egészségre vonatkozó állítást értékeli (értékelni fogja), nem jelenti azt, hogy az *Uncaria tomentosa* kéreg élelmiszerben (étrend-kiegészítőben) biztonságosan használható lenne. Ráadásul a publikált tudományos anyagból az derül ki, hogy az *Uncaria* fajokat és kivonataikat kifejezetten farmakológiai hatásokra, farmakológiai technikákkal vizsgálták. A szakirodalom a kérelmező által megjelölt alkalmazási lehetőségeken túl beszámol kifejezett központi idegrendszeri, kardiovaszkuláris-hipotenzív és antivirális hatásokról is.

8. Meglévő értékelések

Az Európai Unió új élelmiszer katalógusban található adat szerint az *Uncaria tomentosa* kéreg 1997. május 15-ét megelőzően étrend-kiegészítőként már használatban volt, így az étrend-kiegészítőként történő alkalmazás tekintetében az *Uncaria tomentosa* kéreg nem minősül új élelmiszernek.

Az *Uncaria tomentosa* kéreg szerepel az FDA mérgező növények listáján (FDA).

A *Uncaria tomentosa* kéreg megtalálható a belga, a cseh, az olasz és a román pozitív listákon, valamint a francia rendelet tervezet pozitív listáján és nem szerepel a tiltott növények között a spanyol negatív listán sem.

Az általánosan elfogadott tudományos monográfiák (WHO Monográfia, Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis) kifejezetten a terápiás céllal történő alkalmazást elemzik, különösen a gyulladáscsökkentő hatás és a daganatellenes hatás tekintetében, de az immunrendszerre gyakorolt hatás esetében is.

A kérelmező által benyújtott tudományos irodalmak - összhangban a monográfiákban foglaltakkal - elsősorban a terápiás hatásra vonatkoznak és maga kérelmező is ezeket a hatásokat emeli ki. legyen szó az alkaloid-szegény vagy az alkaloid tartalmú kivonatokról. A kérelem és a benyújtott szakirodalmak az *Uncaria tomentosa* kéreg illetve az abból

készült kivonatok étrend-kiegészítőkben történő alkalmazására nem vagy csak igen korlátozottan tartalmaznak utalást.

Magyarországon gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítményben (önmagában vagy *Uncariae guianensis* cortex illetve *Sambuci* flos növényekkel kombinációban) az alábbi javallatokat találta a GYEMSZI OGYI értékelése megalapozottnak:

Macskakarom tea (OGYI-813/2001):

A tea alkalmazása ajánlott: mozgásszervi megbetegedések kezelésére önmagában, vagy gyógyszeres-, fizioterápiás kezelés kiegészítésére, a szervezet védekező képességének növelésére, erősítésére kiegészítő kezeléseként.

Naturland Immunrendszert erősítő teakeverék (OGYI-914/2003):

A készítmény erősíti az immunrendszert, a mozgásszervi megbetegedésekben csökkenti a gyulladásos folyamatokat, elősegíti a szervezetben felhalmozódott salakanyagok kiürülését, általános erősítő hatással rendelkezik. Különösen idősebb korban előnyös a készítmény alkalmazása.

Macskakarom tabletta (OGYI - 828/2001):

Mozgásszervi megbetegedések – ízületi gyulladás, reuma, artritisz, kezelésére önmagában, ill. gyógyszeres – fizioterápiás kezelések kiegészítésére.

Az immunrendszer erősítésére, a szervezet védekező képességének javítására, gyógyszeres kezelés kiegészítéseként akut és visszatérő fertőzések esetén.

Hatóanyag: legalább 5 mg pentaciklikus oxindol alkaloid (POA) tablettánként

VIBE® UNA DE GATO (Macskakarom) kapszula (OGYI-771/2000)

Mozgásszervi betegségek tüneteinek csökkentésére önmagában ill. a gyógyszeres kezelés kiegészítésére. A szervezet védekező képességének növelésére kiegészítő terápiaként.

Hatóanyag: 150 mg *Uncariae tomentosae* cortex (macskakarom kéreg) finomra őrölt pora kapszulánként.

9. Expozíció

Sem az eredeti kérelemből, sem a Testület kérésére benyújtott kiegészítő információkból, sem pedig a rendelkezésre álló szakirodalmi adatokból nem állapítható meg, hogy a *Uncaria tomentosa* kéreg vagy az abból nyert száraz kivonat használata étrend-kiegészítőként, hány fogyasztót érintett és milyen adagolás mellett valósult meg.

A kérelmező által felsorolt példák alapján megállapítható, hogy az *Uncaria tomentosa* kéregét illetve annak kivonatát tartalmazó termékek több uniós tagállamban (pl.: Szlovákia, Olaszország) illetve az Európai Unió kívüli harmadik országban jogszerűen forgalomban vannak.

A jellemző adagolás nehezen állapítható meg, de a kérelemben szereplő adatok illetve a rendelkezésre álló egyéb adatok alapján

Teaként:	20g drog/l (Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis)
Kivonatként:	20 - 350 mg/nap vagy tabletta/kapszula formában naponta 300 - 500 mg 2-3 részletben. (WHO monográfia)
Gyógyhatású készítményként:	100 mg száraz kivonat/tabletta naponta legfeljebb

(önmagában)	háromszor. Legalább 5 mg pentaciklikus oxindol alkaloid (POA) tablettánként (~15 mg POA/nap a maximális adagban) vagy 150 mg kéreg finom pora/kapszula naponta legfeljebb 6 kapszula (legfeljebb 0,02% tetraciklikus oxindol alkaloid tartalom/kapszula).
A kérelmező által javasolt adag:	naponta 320 -640 mg száraz kivonat. Átlagosan 3,2 - 6,4 mg (1 %) az összes oxindol alkaloid a napi adagban, melyből legfeljebb 10 % a tetraciklusos oxindol alkaloid tartalom.

10. Biztonságosság

A kérelemben bemutatott és a mellékelt szakirodalmi közleményekben megtalálható adatok alapján az *Uncaria tomentosa* kéreg toxikológia adatai a következők szerint összegezhetők:

Toxicitási vizsgálatokból származó adatok:

- Vizes kivonat egyszeri letális adag patkányban > 8.0 g/ttkg (WHO monográfia)
- Vizes kivonat 8 héten át 10–80 mg/ttkg vagy 4 héten át napi 160 mg/ttkg adagban patkányban toxicitás tünetei nem jelentkeztek (WHO monográfia, K. Keplinger 1999.)
- Vizes-alkoholos kivonat (4 % alkaloid): LD₅₀ > 2 g/ttkg illetve LD₅₀ > 5 g/ttkg patkányban (Y. Sheng 2000).
- LD₅₀ > 16 g/ttkg egérben (per os alkalmazás) (Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis)
- LD₅₀ > 300 mg/ttkg egérben (i.p. alkalmazás) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis)
- A tetraciklusos oxindol alkaloidok közé tartozó rinchofillin akut toxicitása LD₅₀ > 165 mg/ttkg egérben (szubkután alkalmazás) (Tzuu-Huei Ueng 1997.)

A terjedelmes szakirodalom jelentős része vizes kivonatokra vonatkozik és mivel a kérelmező is és az irodalom is hangsúlyozza, hogy a különböző kivonószerekkel készített kivonatok kvalitatív és kvantitatív összetétele (alkaloid tartalma) jelentősen eltérő lehet, ez megnehezíti a biztonságosságra vonatkozó adatok érvényességének megítélését a hidro-alkoholos kivonatra és fordítva.

Egyéb toxicitásra, nemkívánatos hatásra vagy kölcsönhatásra utaló adatok:

- 1000 mg /ttkg *Uncaria tomentosa* készítmény patkányon (7,5 mg teljes oxindol alkaloid tartalom) 28 napig limfocita szám növekedést, neutrofil granulocita szám csökkenést, vese tömegének növekedését okozta. Az életfontosságú szervek nem mutattak szöveti elváltozást. (Valerio et al. 2005)
- Akut allergiás interstitialis nefritist diagnosztizáltak a növény használatakor szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő betegnél. (Hilepo 1997)

- Szteroid gyulladáscsökkentővel (dexametason) összehasonlítva hatásuk közel azonos volt, hatásmechanizmusuk szintén hasonló (oxindol alkaloidok-NF- κ B gátlás, TNF α gátlás). (Valerio et Gonzales 2005)
Egyes citokinek (IL4) termelődését a növény pentaciklusos oxindol alkaloidja a mitrafillin (30 mg/ttkg) gátolta, a dexametason viszont nem (2 mg/nap). (Rojas-Duran 2012)
- Gátolhatja a CYP 450 3A enzimet. (Valerio et al. 2005) Ezért az enzimen metabolizálódó gyógyszerek vérszintjét növelheti, hatásukat fokozhatja.
- Interakcióba lép benzodiazepinekkel, fokozza azok központi idegrendszeri hatását. (Quílez et al. 2012)
- Az immunmoduláns hatást kiváltó IL-10 mennyiség csökkenése hozzájárulhat a krónikus gyulladásos bélbetegségek (pl. Crohn betegség) kialakulásához (Baat et al. 2006).
- Alkaloidjai (speciophylline, uncarine F és uncarine E) és flavanoidjai (catechin és epigallocatechin) felelősek a központi idegrendszeri nyugtató hatásáért. (Taviano et al. 2007)

A szakirodalmi adatok alapján az *Uncaria tomentosa* kéreg kifejezetten nem alkalmazható az alábbi esetekben:

- Autoimmun betegeknél és szervátültetésen átesetteknél használata tilos, az immunrendszert erősítő hatása miatt szervkilökődést provokálhat. (Valerio et al. 2005)
- Népgyógyászatban születésszabályozásra használták, terhességben használata kizárt. (Valerio et al. 2005)

A kérelmező által – a kérelemhez mellékelt szakirodalmi adatokra, és egyéb fellelhető szakirodalmak, valamint saját vizsgálatokra támaszkodva - részletesen tárgyalásra kerül a pentaciklikusos oxindol alkaloidok (mint a hatásért felelős tartalomanyagok), valamint a tetraciklusos oxindol alkaloidok (mint a toxikológia kockázatot jelentő tartalomanyagok) mennyisége a növényi anyagban illetve a kivonatban (lásd még 5. pont). A WHO monográfia alapján a tetraciklusos oxindol alkaloidokra javasolt határérték 0,02 %, míg a gyógyhatású készítményben (Macskakaram tea- OGYI-813/2001) ez a határérték 0,07 %.

A gyógyhatású készítmények tájékoztató irata szerint az *Uncaria tomentosa* kérget tartalmazó készítményeknél gyomor-, bélrendszeri panaszok mellékhatásként előfordulhatnak (pl. gyomortáji fájdalom, hasmenés, puffadás, székrekedés). A mellékhatások gyakorisága és dóziszfüggése nem ismert.

A kérelmező az általa javasolt kivonat biztonságosságának bizonyításra részletesen elemzi a tetraciklusos oxindol alkaloidok (különösen a rinchofillin) maximális mennyiségét, melyet maximum 0,1 % (m/m) értékre becsül.

Az *Uncaria tomentosa* kéreggel végzett vizsgálatok nem mutattak mutagenitást (Ames teszt) (K. Keplinger 1999.)

A *Uncaria tomentosa* kéreg biztonságossága szempontjából az is átgondolást érdemel, hogy a kérelmező által mellékelt szakirodalmi adatok alapján az alkaloid mentes kivonatok is rendelkeznek biológia aktivitással (M. Kuras 2009) illetve egyes szerzők feltételezik, hogy a *Uncaria tomentosa* kéreg immunológia aktivitása a kivonat kinasav (quinic acid) tartalmával hozható összefüggésbe (Ch. Akesson 2005.). Ráadásul az *Uncaria tomentosa* kéreg kinovasav-glikozidjainak farmakológia aktivitása is jól ismert (Aquino 1989, Heitzman 2005). Kérdéses tehát, hogy mi az indokoltsága a markáns farmakológiai hatásokat mutató oxindol alkaloid tartalmú kivonatok alkalmazásának étrend-kiegészítő készítményekben.

Ugyanakkor a még az alkaloid mentes kivonatok alkalmazása esetén is az alábbi erős terápiás hatásokkal számolni kellene, melyek szintén kockázatot jelenthetnek az étrend-kiegészítőkből történő alkalmazásnál:

- A kinasav gátolja az NF κ B transzkripció faktort, gátolja a gyulladásos citokinek keletkezését. (Akesson et al. 2005), valamint sejtnövekedés gátló, DNS repair fokozó, immunstimuláló, gyulladáscsökkentő és tumor megelőző hatással rendelkezik. (Sheng et al. 2005)
- Nem kizárólag az oxindol alkaloidok felelősek a tumor ellenes és antioxidáns hatásért, egyéb összetevői növelik az alkaloidok hatását. (Dreifuss et al. 2013) Alkaloid mentes kivonata mutatott tumor ellenes, sejtproliferáció gátló hatást (tannin tartalom miatt), bár kisebb mértékű az alkaloidban gazdag kivonathoz képest. (Kuras et al. 2009) Oxindol alkaloidoktól mentes vizes kivonata gyulladáscsökkentő hatásának bizonyult. (Mammone et al. 2006)
- Urzolsav tartalma okozhatja a központi idegrendszeri (KIR) depresszáns hatást, más KIR depresszánsok hatását felerősítheti. (Taviano et al. 2007)
- A kinovasav (quinovic acid) antivirális és gyulladáscsökkentő aktivitással is rendelkezik (Keplinger 1999)

11. Következtetés

A Testület a kérelmező által benyújtott dokumentáció (beleértve Testület kérésére benyújtott kiegészítő adatokat is) és a szakirodalmakban fellelhető egyéb adatok áttekintése alapján arra a következtetésre jutott, hogy az *Uncaria tomentosa* étrend-kiegészítőkből és az egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben történő biztonságos alkalmazása nem állapítható meg, annak ellenére, hogy az *Uncaria tomentosa* kéreg alkalmazása az Európai Unió egyes tagállamaiban engedélyezett. Az *Uncaria tomentosa* kéreg, illetve az abból előállított növényi készítmények (kivonatok) olyan hatással bírnak, melyeknek orvosi felügyelet mellett, betegségek kezelésében van jelentőségük (úgy mint gyulladáscsökkentő hatás, daganatellenes hatás, immunológia hatás). Az erős hatású oxindol alkaloidok (legyen szó akár a toxikológiai szempontból nagyobb kockázatot jelentő tetraciklusos, akár a hatásért felelősnek vélt pentaciklusos oxindol alkaloidokról) biztonságos szintje a szakirodalmi adatokból illetve a hagyományos alkalmazásból nem állapítható meg. A tetraciklusos alkaloidok megengedhető maximális szintjére vonatkozó

adatok ellentmondásosak, a WHO monográfia szerinti 0.02 % (m/m) határértéktől (mely a növényi anyagra vonatkozik) egészen a kérelmező által megjelölt 0,1 % (m/m) határértékig (mely a száraz kivonatra vonatkozik) terjednek.

Az *Uncaria tomentosa* kéreg feltételezett immunológia hatása a kérelmező által is hangsúlyozott módon messze túlmutat egészséges embereken történő alkalmazás (úgy mint hozzájárul az immunrendszer megfelelő működéséhez) keretein.

Mindezek alapján a Testület fenntartja álláspontját, hogy minden *Uncaria* faj (növényi rész kéreg) maradjon az étrend-kiegészítőkben és az egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazásra nem javasolt növények listáján, és a benyújtott adatok hiányossága, a biztonságos alkalmazásra vonatkozó feltételek ellentmondásossága, valamint az étrend-kiegészítőkben történő alkalmazás indokoltságának hiánya miatt a Testület az *Uncaria tomentosa* kéreg korlátozással történő alkalmazásának lehetőségét sem tartja megalapozottnak.

Irodalomjegyzék

- Christina Akesson, Hanna Lindgren, Ronald W. Pero, Tomas Leanderson, Fredrik Ivars : Quinic acid is a biologically active component of the *Uncaria tomentosa* extract C-Med 100R, International Immunopharmacology 5 (2005) 219–229
- Aquino R, De Simone F, Pizza C, Conti C, Stein ML.: Plant metabolites. Structure and in vitro antiviral activity of quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa* and *Guettarda platypoda*. J Nat Prod. 1989 Jul-Aug;52(4):679-85.
- ARRETE ROYAL du 29 AOÛT 1997 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes (Mon. 21.XI.1997)
- Betegtájékoztató - Macskakarom tea (OGYI-813/2001), Naturland Immunrendszert erősítő teakeverék (OGYI-914/2003), Macskakarom tabletta (OGYI - 828/2001); www.ogyi.hu
- Braat H, Rottiers P, Hommes DW, Huyghebaert N, Remaut E, Remon JP, van Deventer SJ, Neirynck S, Peppelenbosch MP, Steidler L. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006. 4(6):754-9.
- Consolidated list of Article 13 health claims: EFSA 2011
- Cseh köztársaság rendelete: 225. VYHLASKA ZE DNE 17. ČERVNA 2008,
- Arturo Alejandro Dreifuss, Amanda Leite Bastos-Pereira, Isabella Aviles Fabossi, Francislaine Aparecida dos Reis Lívero, Aline Maria Stolf, Carlos Eduardo Alves de Souza, Liana de Oliveira Gomes, Rodrigo Polimeni Constantin, Aline Emmer Ferreira Furman, Regiane Lauriano Batista Strapasson, Simone Teixeira, Aleksander Roberto Zamprônio, Marcelo Nicolás Muscará, Maria Elida Alves Stefanello, and Alexandra Acco,: *Uncaria tomentosa* Exerts Extensive Anti-Neoplastic Effects against the Walker-256 Tumour by Modulating Oxidative Stress and Not by Alkaloid Activity, PLoS One. 2013; 8(2): e54618.
- FDA: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/Plantox/Detail.CFM?ID=26107>
- Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis Springer--Verlag, Germany, cz. II, str. 706-710

- Heitzman, ME., Neto, CC., Winiartz, E., Vaisberg, AJ., Hammond, GB.: Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria* (Rubiaceae), *Phytochemistry* 66, 5-29 (2005).
- Hilepo J.N. · Bellucci A.G. · Mossey R.T: Acute Renal Failure Caused by 'Cat's Claw' Herbal Remedy in a Patient with Systemic Lupus erythematosus, *Nephron* 1997;77:361 (DOI:10.1159/000190304)
- K. Keplinger, G. Lausa, M. Wurm, M. Teppner: *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. Ethnomedicinal use and new pharmacological, toxicological and botanical results. *Journal of Ethnopharmacology*, 64 (1) 23-34. (1999)
- Kuraś M, Pilarski R, Nowakowska J, Zobel A, Brzost K, Antosiewicz J, Gulewicz K.: Effect of Alkaloid-Free and Alkaloid-Rich preparations from *Uncaria tomentosa* bark on mitotic activity and chromosome morphology evaluated by Allium Test., *J Ethnopharmacol.* 2009 Jan 12;121(1):140-7. doi: 10.1016/j.jep.2008.10.023. Epub 2008 Nov 5.
- Mammone T, Akesson C, Gan D, Giampapa V, Pero RW: A water soluble extract from *Uncaria tomentosa* (Cat's Claw) is a potent enhancer of DNA repair in primary organ cultures of human skin, *Phytother Res.* 2006 Mar;20(3):178-83.
- Ministry of Health (Italy) , DEPARTMENT OF PUBLIC VETERINARY HEALTH, NUTRITION & FOOD SAFETY DIRECTORATE GENERAL OF FOOD SAFETY & NUTRITION OFFICE IV, Regulations concerning the use of herbal substances and preparations in food supplements 2011)
- Ordin privind prelucrarea, procesarea și comercializarea plantelor medicinale și aromatice utilizate ca atare, parțial procesate sau procesate sub formă de suplimente alimentare predozate, Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 456 din 30/05/2005
- Taviano MF, Miceli N, Monforte MT, Tzakou O, Galati EM. Ursolic acid plays a role in *Nepeta sibthorpii* Bentham CNS depressing effects. *Phytother Res.* 2007. 21(4):382-5.
- Quílez AM, Saenz MT, García MD.: *Uncaria tomentosa* (Willd. ex. Roem. & Schult.) DC. and *Eucalyptus globulus* Labill. interactions when administered with diazepam *Phytother Res.* 2012 Mar;26(3):458-61. doi: 10.1002/ptr.3593. Epub 2011 Sep
- Rojas-Duran R, González-Aspajo G, Ruiz-Martel C, Bourdy G, Doroteo-Ortega VH, Alban-Castillo J, Robert G, Auberger P, Deharo E.: Anti-inflammatory activity of Mitraphylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark., *J Ethnopharmacol.* 2012 Oct 11;143(3):801-4. doi: 10.1016/j.jep.2012.07.015. Epub 2012 Jul 27
- Y. Sheng, C. Bryngelsson, R. W. Pero: Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100 TM, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*, *Journal of Ethnopharmacology* 69, 115-126 (2000)
- Yezhou Shenga, Christina Akesson, Kristin Holmgren, Carl Bryngelsson, Vincent Giamapab, Ronald W. Pero: An active ingredient of Cat's Claw water extracts Identification and efficacy of quinic acid, *Journal of Ethnopharmacology* 96 (2005) 577-584
- Tzuu Huei Ueng, Jaw-Jou Kang, Hui-Wu Wang and Pi-Chu Lin: An Overview of the toxicology of Commonly Used Traditional Chinese Medicine, *Journal of Food and Drug Analysis*, 5. (4) 241-264 (1997)
- Valerio LG Jr, Gonzales GF: Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and Maca (*Lepidium meyenii*) : a critical synopsis., *Toxicol Rev.* 2005;24(1):11-35.

- WHO monographs on selected medicinal plants Volume 3.; World Health Organization 2007