

██████████ ønsker at få foretaget en toksikologisk vurdering af bark fra roden af *Ptychopetalum olacoides* Benth. Ekstraktionsmidlet er etanol. Rodbarken indgår som tørret ekstrakt (4:1) med 350 mg/tablet. Dagsdosis er 1050 mg ekstrakt, hvilket angives at svare til 4,2 g rodbark/dag.

Der er usikkerhed om, hvilken plantedel firmaet ønsker at anvende. Et analysecertifikat (bilag 4) omhandler roden, mens der i bilag 1 oplyses, at den anvendte plantedel er barken fra roden.

Firmaet refererer, "at muira puama er beskrevet som et harmløst stof uden nogle kendte risici" jf. bilag 9 (The Complete German Commission E Monographs). Her står, at veddet fra stamme eller rod anvendes ved seksuelle lidelser og som et afrodisiakum. Det nævnes også, at der ikke er nogen kendt risiko forbundet med indtagelse, men at man ikke kan tilråde anvendelse af planten, da dens virkning ikke er dokumenteret.

Der foreligger kun få undersøgelser af indholdstofferne i rod og rodbark. Ældre undersøgelser af ved og bark har koncentreret sig om nærmere identifikation af en esterblanding, der udgør 0,4-0,5% af drogen (Auterhoff & Pankow, 1968) og bilag 7 (tre artikler). En enkelt artikel (bilag 5) oplyser om sammensætningen af den æteriske olie, der udgør 1,5% af rodbarken.

En tørrestrakt af bark fra stamme/stængel, hvor etanol blev brugt som ekstraktionsmiddel, blev givet oralt til hanmus i en dosis på 0, 25, 50 eller 100 mg/kg. Clonidin blev givet som et positivt kontrolstof. Der var effekt på musenes adfærd i to forskellige adfærdstest: I en "forced swimming test" ved 100 mg/kg og i en "open field test" efter 30 minutter på alle 3 dosisniveauer og efter 60 minutter på 50 og 100 mg/kg. Forfatterne konkluderer, at barkestrakten i de anvendte test har en effekt på musenes adfærd, som ligner effekten af clonidin (Pavia et al. 1998).

Siqueira et al. (1998) undersøgte effekten af en etanolekstrakt fra roden, der inddampes til tørhed og opløses i propylenglykol og indgives intraperitonealt (i.p.) til voksne hanmus. Ekstrakten undersøges i forskellige koncentrationer i en række test, som man bruger til at teste for farmakologisk aktive stoffers effekter på centralnervesystemet. Forfatterne konkluderer, at ekstrakten fra roden af *P. olacoides* har en farmakologisk effekt på centralnervesystemet hos mus. I nogle af de anvendte test har ekstrakten en effekt, der ligner virkningen af det positive kontrolstof imipramin. De observerede effekter kan ikke knyttes sammen med bestemte indholdsstoffer i planten.

Instituttet for Fødevarerikkerhed og Toksikologi har vurderet den medsendte litteratur samt litteratur, som instituttet selv har fundet frem om rodbark, bark eller ved fra *Ptychopetalum olacoides* Benth. Der er kun få og utilstrækkelige undersøgelser af, hvilke indholdsstofferne, der findes i de nævnte plantedele. Der er foretaget forskellige adfærdsundersøgelser i mus, som viser, at ekstrakter udvundet fra rod eller bark fra stamme/stængel påvirker centralnervesystemet. Ekstrakter har i nogle af de anvendte test virkninger på centralnervesystemet, der ligner effekterne af de receptpligtige lægemidler clonidin og imipramin. IFTA finder ikke, at sådanne påvirkninger af centralnervesystemet er acceptabel

og vil derfor anbefale at rodbark, bark eller ved fra *Ptychopetalum olacoides* Benth ikke accepteres anvendt i kosttilskud.

(Til FA3: Firmaet ønsker, at markedsføre produktet som et kosttilskud med en generel stimulerende virkning. Vil en sådan anprisning kunne accepteres?

Jeg har fået en kopi af et brev fra Randi Pedersen fra Levnedsmiddelkontrollen i København dateret 8. oktober 1999, hvori der blandt andet er oplysninger om, at Lægemiddelstyrelsen har afgjort, at produktet "Puamin", som er markedsført som et middel, der kan afhjælpe impotens eller lignende tilstand, og som yderligere kan have en kolesterolnedsættende effekt, er et lægemiddel.

Randi Pedersen vurderer, at muira puama kan anvendes i et kosttilskud (alment stimulerende) og at det ikke er et novel food, da det sælges i England som et kosttilskud, det kan sælges som et kosttilskud i Norge og Holland.

Puamin (ekstrakt af muira puama) er på markedet i Norge. Firmaet angiver, at muira puama i Norge kan omsættes som en handelsvare dvs. uafhængigt af lægemiddeloven (bilag 2). Ved læsning af bilag 2 fremgår det, at klassificeringen er baseret på ren urt eller vandige udtræk af den aktuelle urt. Andre former for udtræk er at betragte som lægemidler, medmindre de er specielt vurderet. Vil et tørret alkoholekstrakt derfor ikke skulle betragtes som et lægemiddel i Norge? I bilag 3 (på hollandsk med dansk oversættelse vedlagt), er de hollandske myndigheder blevet forespurgt 1. juli 1999 om markedsføring af "Puamin". Produktet anses for at høre under almindelig lov og krav til levnedsmidler. Endvidere oplyser firmaet, at muira puama-ekstrakt er på markedet i England som et kosttilskud og at et muira puama-produkt også er på markedet i Finland. Er FA3 enig i, at planten ikke er et novel food?)

Referencer.

Auterhoff H. Neue chemische Untersuchungen altbekannter Drogen. Mitt. Deut. Pharm. Ges., 1968, 38: 88. (Bilag 7)

Auterhoff H, Momberger B. Der lipophile Inhaltsstoff von Muira puama. Arch. Pharmaz., 1971, 304: 223-228. (Bilag 7)

Auterhoff H, Pankow E. Inhaltsstoffe von Muira puama. Arch. Pharmaz. 1968, 301: 481-489.

Pankow E, Auterhoff H. Inhaltsstoffe von Muira puama. 2. Mitteilung. Arch. Pharmaz., 1969, 302: 209-212. (Bilag 7).

Paiva LAF, Rao VSN, Silveira ER. Effects of *Ptychopetalum olacoides* extract on mouse behaviour in forced swimming and open field tests. Phytotherapy Research, 1998, 12: 294-296.

Siqueira IR, Lara DR, Silva D, Gaieski FS, Nunes DS, Elisabetsky E. Psychopharmacological properties of *Ptychopetalum olacoides* Benth (Olacaceae). Pharmaceutical Biology 1998, 36,: 327-334.

Uber Bucek E, Fournier G, Dadoun H. Volatile constituents of *Ptychopetalum olacoides* root oil. Planta Med 1987, 53: 231. (Bilag 5).

Kirsten Pilegaard, IFTA

Svar på klage over afgørelse om *Ptychopetalum olacoides* Benth. (*Muiria puama*).

I klagen oplyser [redacted], at firmaet i forbindelse med behandling af den oprindelige vurdering flere gange telefonisk har rykket for svar. Det skal for god ordens skyld bemærkes, at IFT ikke er blevet rykket for svar.

Klagen har følgende fagligt indhold:

- "forced swimming test" skal helst udføres på rotter (bilag 3)
- en række kendte planteekstrakter og fødevarer har effekt i "forced swimming test". Herunder skulle *Valeriana radix* have en effekt på CNS hos mennesker allerede ved 400 mg per dag (jf. bilag 5)
- der er ikke observeret bivirkninger ved anvendelsen af planten jf. erfaringer med planten gjort af J. Weinberg og firmaets selv.

Bilag 3 (Dal-Zotto et al. 2000) undersøger hanrotters adfærd i "forced swimming" testen dagligt i 14 dage og sammenligner med hanrotter, som kun svømmer en gang i løbet af 14 dage. Dal-Zotto et al (2000) nævner intet om, at "forced swimming testen" helst skal udføres med rotter.

[redacted] henviser til en række artikler med planter, der også viser effekt i "forced swimming test" med rotter og mus. En del af disse undersøgelser omhandler imidlertid ikke de planter eller viser ikke de effekter, som firmaet angiver. *Ocimum sanctum* (bilag 4) er ikke krydderurten basilikum (*Ocimum basilicum* L.). Artiklen af Sakamoto et al. (1992) (bilag 6) beskriver undersøgelser af roden fra "Japanese valerian". Der er ikke angivet et latinsk navn, som ville give en entydig identifikation af planten. List & Hörhammer (1979) nævner, at *Valeriana fauriei* Briquet kaldes "Japanese valerian" og roden fra denne er ophav til "*radix valerianae japonica*". Artiklen drejer sig derfor sandsynligvis om undersøgelse af en anden art end Læge-Baldrian (*Valeriana officinalis* L.), som er den eneste *Valeriana*-art, der er vurderet i Drogelisten. I artiklen af Matsunaga et al. (1997) (Bilag 6) er der heller ikke en entydig identifikation af planten med et korrekt latinsk navn. Der undersøges en ekstrakt af *radix valerianae*, som gives intraperitonealt (i.p.) og der findes ingen resultater, der er statistisk signifikant forskellige fra resultaterne i kontrolgruppen ved undersøgelse i "forced swimming test" i mus.

Doseringerne i oversigtsartiklen af Plusher (2000) (bilag 5) handler om undersøgelser af ekstrakter af *Valeriana officinalis* L. i mennesker. Firmaet læser artiklen som om der er beskrevet effekter ved 400 mg rod per dag, men dette er dosis af ekstrakten. Der er ingen angivelse af ekstraktens koncentrationsforhold. I Drogelisten er der vurderet 400 mg tørret rod per dag.

Firmaet skriver, at immobilitetstiden nedsættes i "forced swimming test" med ekstrakter af rosmarin (*Rosmarinus officinalis* L.), frøskallen fra kakao (*Theobroma cacao*), zizphi fructus og ekstrakt af ginseng (Matsunaga et al. 1997) (bilag 6). I denne artikel foretages undersøgelserne i mus og ekstrakterne gives ved i.p. injektion. Det skal bemærkes, at der ikke ses statistisk signifikante effekter på immobilitetstiden med ekstrakter af rosmarin og zizphi fructus og man kan derfor ikke fortolke

resultaterne af undersøgelserne med disse to planteekstrakter som en effekt på immobilitetstiden, som firmaet mener. Det skal yderligere bemærkes, at man giver ekstrakterne i.p. og ikke ved den for kosttilskud mere relevante doseringsmåde gennem munden. Endelig testes der en ekstrakt af frøskallen fra Kakaotræet (*Theobroma cacao* L.) og denne er fjernet inden man efter fermentering og ristning af frøet fremstiller kakao (Evans 1989).

Vurderinger af planter eller bestemte plantedele og en eventuel acceptabel mængde af disse, som angivet i Drogelisten, er foretaget efter individuel vurdering. Vurderingerne er baseret på den tilgængelige litteratur om planten/plantedelen og bygger på oplysninger om kemiske indholdsstoffer i den anvendte plantedel, anvendelse, indholdsstoffernes eller plantens eventuelle biologiske eller toksikologiske egenskaber. For *Panax ginseng* C.A. Mey. og *Valeriana officinalis* L., som firmaet refererer til og som begge er optaget på Drogelisten, er der langt flere oplysninger af nyere dato og af relevans for vurderingen, end de yderst begrænsede oplysninger, der findes om *Ptychopetalum olacoides* Benth. Kakaopulver indeholder theobromin og koffein, som muligvis kan give effekt i "forced swimming testen", hvis det blev undersøgt. Kakaopulver har imidlertid været spist gennem mange år af mennesker i Europa uden, at man kender til sundhedsmæssige problemer ved anvendelsen.

Firmaet oplyser, at det har været i kontakt med J. Weinberg i Paris, der ifølge firmaet er en af de personer, der har arbejdet mest med muira puama. Han har oplyst, at der blandt en population på flere tusinde personer ikke er observeret bivirkninger ved indtagelse af muira puama. IFT har fundet en reference til J. Waynberg fra Paris på Internettet, som henviser til *Journal of Ethnopharmacology* 1991, hvor det oplyses, at J. Waynberg (Paris) holdt et 10 minutters foredrag med titlen "Aphrodisiacs: contribution to the clinical validation of the traditional use of *Ptychopetalum olacoides* in French Guyana" på First International Congress on Ethnopharmacology i Strasbourg, France, 5-7 June 1990. Der findes intet abstract fra dette foredrag. IFT har søgt efter egentlige publikationer om *Ptychopetalum* eller muira puama forfattet af J. Weinberg eller J. Waynberg i BIOSIS Previews 1989/01-2001/08, MEDLINE 1966-2001/09, FSTA 1969-2001/10 og TOXLINE PLUS 1985-2000/01 og fundet en enkelt artikel af Waynberg & Brewer (2000). Forfatterne har undersøgt effekten af et produkt kaldet Herbal vX på seksualdriften hos kvinder. En tablet indeholder 175 mg af et ekstrakt udvundet fra *Ptychopetalum olacoides* og 16 mg af en *Ginkgo biloba* ekstrakt. Der er ingen oplysninger om koncentrationsforholdene i disse ekstrakter eller hvilken plantedel ekstrakten udvindes fra. Kvinderne får enten 2 tabletter per dag i 30 dage (lav dosis) eller 6 tabletter per dag i 10 dage (høj dosis). Der er ikke nogen kontrolgruppe der får placebo i undersøgelsen. Kvinderne får udleveret et spørgeskema med en række spørgsmål om deres seksualliv og deres helbred til besvarelsen inden de får udleveret tabletter og et andet spørgeskema til besvarelse efter 30 dage. I alt 202 kvinder besvarede undersøgelsen. Kvindernes gennemsnitsalder var 45,7 år. 92% af dem, der tilbagesendte spørgeskemaet rapporterede, at de gennemførte hele undersøgelsen. Otte kvinder d.v.s 4% rapporterede om bivirkninger som svedeture/hovedpine og irritabilitet, hovedpine/trøske og fordøjelsesproblemer/halsbrand i højdosisgruppen og om fordøjelsesproblemer/søvnproblemer, trøske, kvalme, forstoppelse og mavekramper i lavdosisgruppen. Det oplyses ikke, hvor mange kvinder, der modtog spørgeskemaer og tabletter, men som ikke returnerede spørgeskemaet.

IFT har følgende sammenfattende kommentarer til firmaets klagepunkter:

Firmaet mener, at "forced swimming test" helst skal udføres i rotter, men har ikke medsendt nogle relevante oplysninger til støtte for dette synspunkt. IFT vil naturligvis se på nye adfærdsundersøgelser f.eks. "forced swimming test" med ekstrakter af bark, ved eller rodbark fra *Ptychopetalum olacoides* Benth. udført i rotter, hvis firmaet har kendskab til sådanne undersøgelser.

Firmaet ikke har indsendt yderligere artikler eller anden litteratur om *Ptychopetalum olacoides* Benth. Der er indsendt oplysninger om andre planter, der har effekt i "forced swimming test". Som tidligere beskrevet er der dog en række problemer med firmaets vurderinger af om der ses effekt, identifikation af planterne og doseringsmåden. Den toksikologiske vurdering af en plante foretages på baggrund af den samlede viden om planten fundet i den tilgængelige litteratur. Der er kun få artikler om f.eks. indholdsstofferne i *Ptychopetalum olacoides* Benth. og de fleste er af ældre dato. Der er stort set ingen oplysninger om eventuelle biologiske eller toksikologiske virkninger af planten bortset fra adfærdsundersøgelserne, som blev nærmere beskrevet i den oprindelige vurdering.

Ifølge firmaet har anvendelse af bark fra roden af *Ptychopetalum olacoides* Benth. ikke givet anledning til bivirkninger. Firmaet refererer til en samtale med J. Weinberg i Paris, som skulle have undersøgt indtagelse af planten i flere tusinde mennesker. Der er ikke medsendt nogen dokumentation for denne påstand. IFTA har fundet en enkelt artikel af bl.a. J. Waynberg, der refererer en spørgeskemaundersøgelse med 202 deltagende kvinder, som har indtaget tabletter, der indeholder ekstrakter fra to planter *Ptychopetalum olacoides* og *Ginkgo biloba* d.v.s eventuelle bivirkninger kan ikke kun henføres til den ene plante. Der er ikke foretaget kliniske undersøgelser af kvinderne og der er ikke nogen placebobehandlet kontrolgruppe. 4 % af kvinderne, der tilbagesender spørgeskemaet rapporterer om forskellige bivirkninger. Endvidere nævner firmaet, at dets egne erfaringer stemmer overens med Weinbergs erfaringer med produktet. Der er ikke medsendt nogen dokumentation for, hvordan firmaet indsamler oplysninger om bivirkninger ved deres kosttilskud .

Institut for Fødevarer sikkerhed kan ikke se bort fra at planten i adfærdsundersøgelser i mus, der viser effekt på centralnervesystemet ved intraperitoneal injektion, men også den for indtagelse af kosttilskud relevante indtagelse gennem munden. Der er i øvrigt generelt meget få oplysninger om planten som det også blev påpeget i den oprindelige vurdering. Firmaet har i ønsket en vurdering af en dagsdosis af en ekstrakt svarende til til 4,2 g rodbark per dag. Institut for Fødevarer sikkerhed og Toksikologi mener ikke, at der er fremkommet nye oplysninger, som ændrer på den tidligere vurdering, at det ikke er muligt at fastsætte en dosis, der ikke giver anledning til sundhedsmæssige betænkeligheder og IFT anbefaler derfor, at *Ptychopetalum olacoides* Benth. ikke accepteres i kosttilskud og urteteer.

(Til FA03 Firmaet gør opmærksom på, at man har ændret ekstraktionsmidlet fra etanol til vand. I litteraturen ser det ud til, at det specielt er ekstrakter, hvor etanol er anvendt som ekstraktionsmiddel, som har givet anledning til effekter i adfærdsundersøgelser i mus. Der er en række godkendte ekstraktionsmidler til fødevarer, som man frit må anvende ved behandling af råstoffer, levnedsmidler, levnedsmiddelbestanddele og levnedsmiddelingredienser under overholdelse af god laboratoriepraksis og etanol er et af disse.

Bemærk også at firmaet senere har sendt en liste modtaget fra de tyske myndigheder vedrørende plantemedicinske ekstrakter med tilhørende indikationer. Det kan vist næppe dreje sig om plantens anvendelse som kosttilskud).

Firmaet beskriver deres produkt som et harmløst stimulerende kosttilskud. Bemærk firmaets hjemmeside på Internettet – er markedsføringen acceptabel for et kosttilskud?).

Referencer:

Evans WC. Trease and Evans' Pharmacognosy. Baillière Tindall. 1989.

Proceedings of the First International Congress on Ethnopharmacology, Strasbourg, France, 5-7 June 1990. Journal of Ethnopharmacology, 1991, 32: 5.

List PH, Hörhammer L. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Vol. 6. Springer-Verlag 1979, pp. 375-384.

Waynberg J, Brewer S. Effects of herbal vX on libido and sexual activity in premenopausal and postmenopausal women. Advances in Natural Therapy, 2000, 17: 255-262.

Kirsten Pilegaard, IFTA

j. nr. FA 5650-6/00

8. oktober 2002

Instituttet for Fødevaresikkerhed og Ernæring (IFSE) har tidligere foretaget en toksikologisk vurdering af *Ptychopetalum olacoides* Benth (svar fra IFSE dateret 11. juli 2000) og besvaret en klage fra firmaet desangående (j. nr. 552.1704-0037 svar fra IFSE dateret 19. september 2001).

Firmaet har til brug for en toksikologisk revurdering indsendt følgende:

En kopi af et oversigtsværk, hvori *Ptychopetalum olacoides* er omtalt: Duke JA. CRC Handbook of medicinal herbs. CRC Press, Inc. 1985, og et upubliceret foredrag af J. Wayneberg.

Endvidere er der indsendt følgende artikler:

Uber Bucek E, Fournier G, Dadoun H. Volatile constituents of *Ptychopetalum olacoides* root oil. *Planta Med* 1987, 53: 231.

Wayneberg J, Brewer S. Effects of herbal vX on libido and sexual activity in premenopausal and postmenopausal women. *Advances in Natural Therapy*, 2000, 17: 255-262.

Oversigten af Duke stammer fra 1985. I betragtning af at dyreforsøg, der er blevet brugt i den toksikologiske vurdering er publiceret i 1998, er det ikke til at se, hvilket nyt denne oversigt bringer til vurderingen. Et upubliceret foredrag af J. Wayneberg er ej heller en publikation, som kan bruges til en vurdering. De to indsendte artikler har allerede en gang indgået i vurderingerne: Artiklen af Uber Bucek et al. (1987) indgik i den oprindelige toksikologiske vurdering og artiklen af Wayneberg & Brewer (2000) indgik i besvarelsen på klagen, hvilket tydeligt fremgår af referencelisterne under de to besvarelser. Der er derfor ikke reelt indkommet nye publikationer til brug for en toksikologisk revurdering.

Kirsten Pilegaard