



ógynövény
övetség és
erméktanács

Pirrolizidin alkaloidok a gyógynövénytermelésben

Dr. Kindlovits Sára

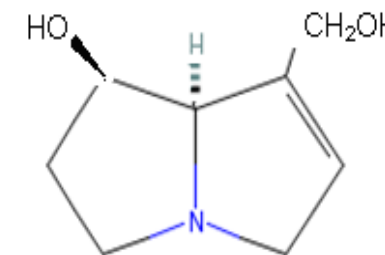
titkár

Gyógynövény Szövetség és Terméktanács

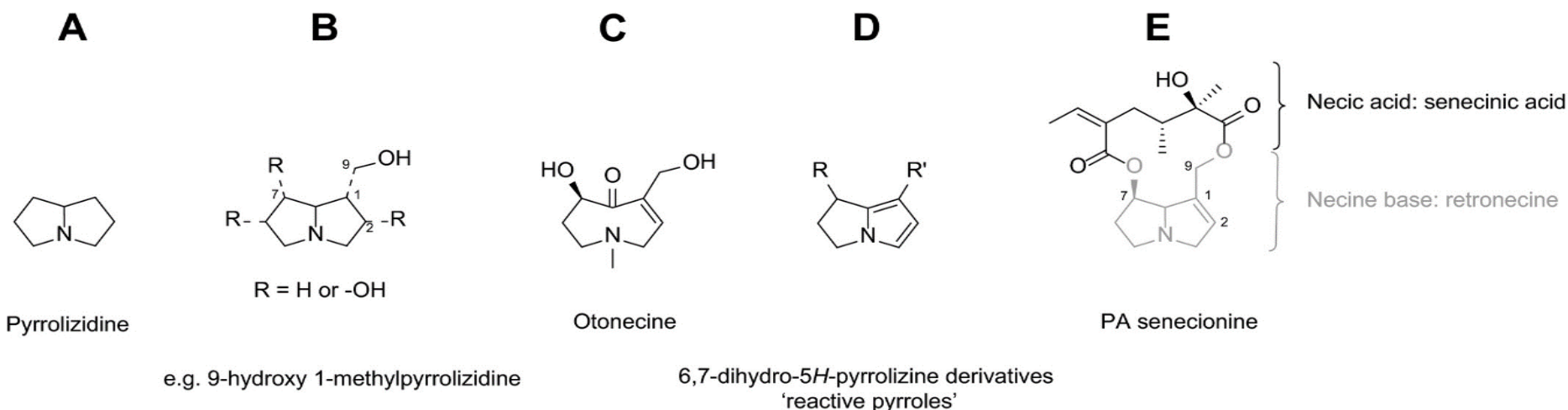
GYSZT 30 szakmai nap

2023.05.12. Budapest

Mik a pirrolizidin alkaloidok (PA)?



- **Növényi eredetű szennyezőanyagok** közé tartoznak
- PA molekulák szerkezetének közös vonása a jellegzetes, **kettős, nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrű** (ún. *necin* váz), melyhez a legkülönbözőbb csoportok kapcsolódhatnak, ez okozza a PA vegyületek rendkívül nagy változatosságát.
- A többi alkaloidhoz hasonlóan, kémiaiailag igen **stabil vegyületcsoportot** alkotnak.



Necin alapváz és származékai

A pirrolizidin alkaloidok jelentősége

- Emlőszállatokban és az emberben **súlyos májkárosodást okoznak**, egy részüknek ezen kívül **hosszú távon rákkeltő hatást is tulajdonítanak**.
- A magas PA tartalmú termékek esetében fennáll az egészségkárosodás veszélye, **különösen gyermekek, terhes nők és szoptató anyák esetében**.
- **Hatszáznál több**, különböző a növényfajokban előforduló **PA- és PA-származék** ismert.
- Az ismert PA vegyületeknek, **mintegy felénél bizonyított az egészségügyi kockázat**.
- Az ismert PA vegyületek a becslések szerint, **több mint hatezer növényfajban** található meg.
- Bioszintézisük a **gyökerekben megy végbe**, ahol az alkaloidok **N-oxidok** formájában fordulnak elő.

A pirrolizidin alkaloidok előfordulása a növényekben

- A növények vélelmezhetően a **károsítók elleni védekezésre termelik** őket, pontos hatásmechanizmusuk és szerepük azonban még nem tisztázott.
- PA vegyületek jelenléte elsősorban **Fészkesvirágzatúak (Asteraceae), Érdeslevelűek (Boraginaceae), Orchideafélék (Orchidaceae)**, de több más családban is megtalálható.
- A növényfajok PA tartalma rendkívül **tág határok között mozog** (pl. *Borago officinalis* – **0,001%**, *Lithospermum arvense* – **1,5%**).

Legfontosabb fészkesvirágzatú fajok:
közönséges aggófű, sédkender, réti margitvirág

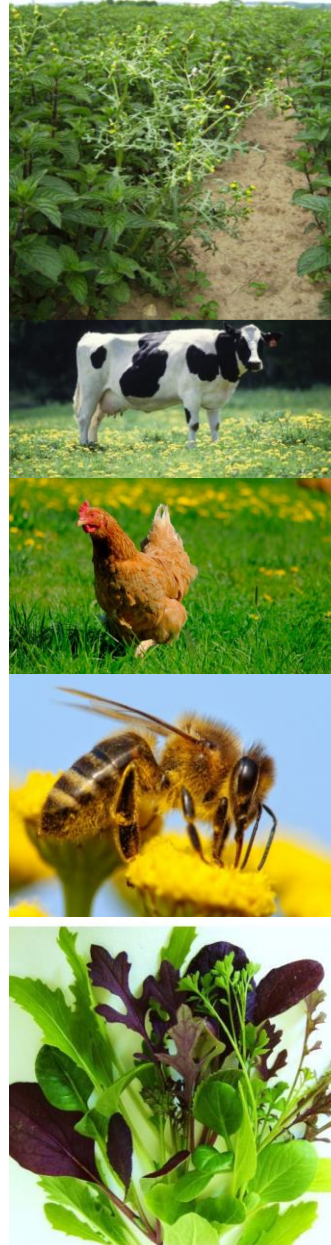


Legfontosabb érdeslevelű fajok : kunkorfélék , nefelejcsfélék, kígyószisz, tüdőfű , fekete nadálytő



PA szennyeződések előfordulása termékekben

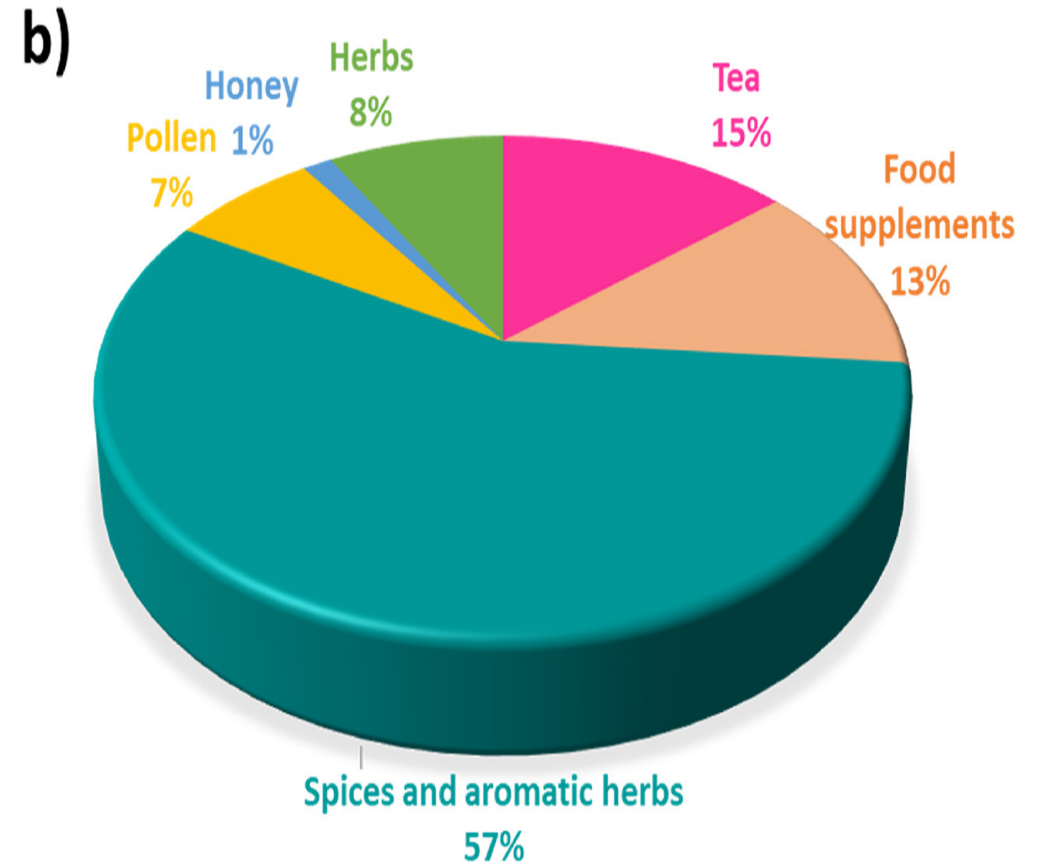
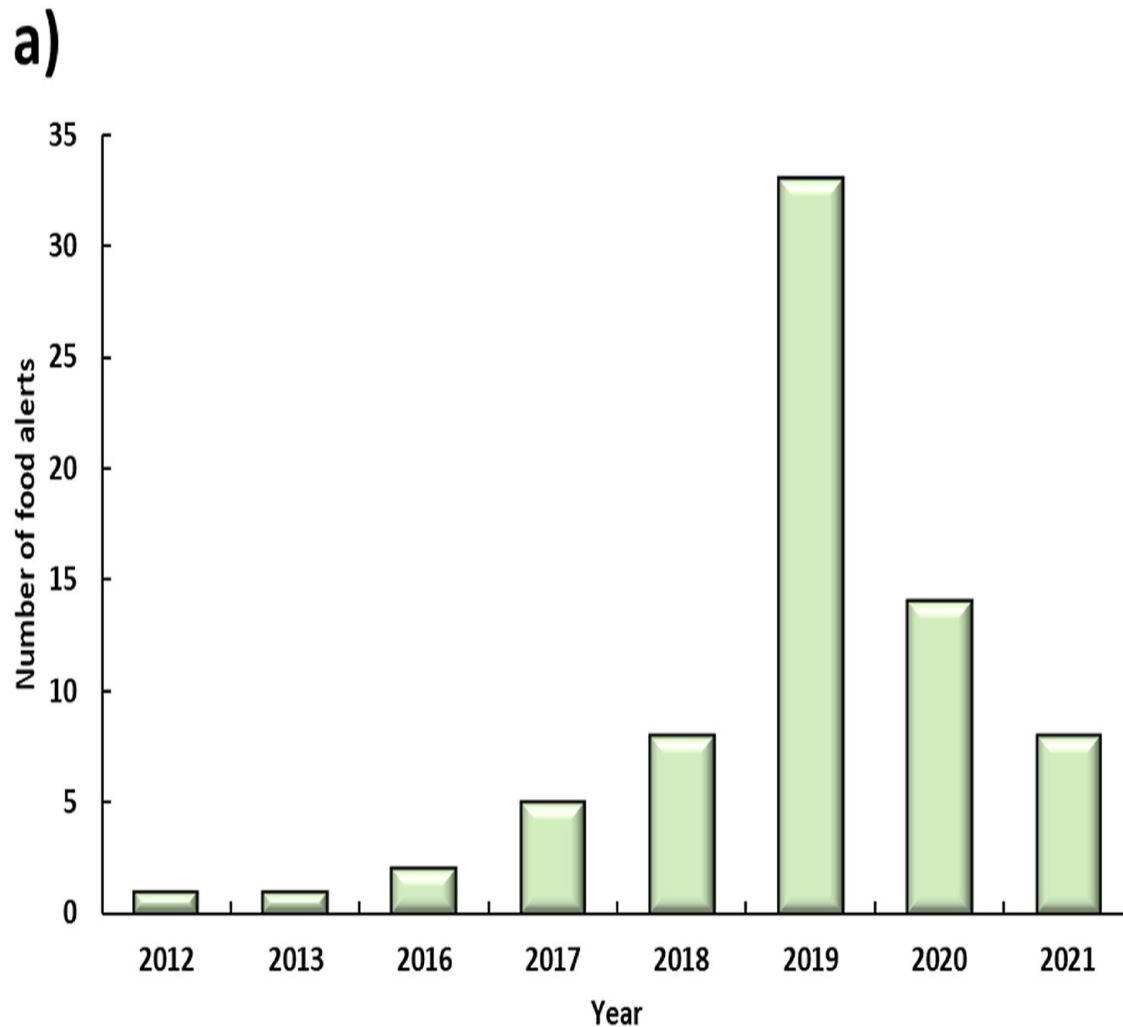
Közönséges
aggófű



**Leggyakoribb PA
szennyezett
termékek:**

*Teák, gyógyteák,
étrendkiegészítők
Tej, hús
Tojás
Méz,
pollentermékek
Saláták,
zöldségek*

a) A pirrolizidin-alkaloidok előfordulásával kapcsolatos élelmiszer-riasztások számának alakulása 2012 és 2021 között, és b) ezen élelmiszer-riasztások megoszlása a szennyezett élelmiszerek szerint (Forrás: RASFF portál, 2021).



gyógy-, fűszernövény alapanyagok érintettsége 90% körüli!

Hogyan kerül a PA szennyeződés a gyógynövény drogba?

- A gyűjtött és termesztett gyógynövény tételek elsősorban a **kultúrnövénnyel együtt betakarított gyomok** által szennyeződhetnek.
 - Egyik **legveszélyesebb az aggófű (*Senecio*) nemzetség fajai** (magas PA-tartalom, elterjedtség, szaporaság), de az érintett nemzetségeken belül **gyakorlatilag az összes faj** tartalmaz PA-t.
 - Potenciálisan **bármelyik PA-gyomfaj** okozhatja az **adott tétel mennyiségi kimutathatósága (LoQ: 10µg/kg) feletti szennyezettségét**, ehhez **hektáronként néhány növény is elegendő lehet**.
- Több régebben és jelenleg is **gyógyászati alkalmazás céljából** – sőt esetenként **belsőleges felhasználásra is** - széles körben gyűjtött **gyógynövény maga is tartalmaz PA-t** (pl. *sédkender, martilapu, fekete nadálytő, acsalapu*). Ezek nemcsak más fajok gyűjtésekor jelentenek gondot, hanem a **feldolgozásuk során keresztaszennyezést** okozhatnak.
 - OGYÉI –negatív lista: **jelenleg 19 növényi faj, 1 korlátozással**

https://ogyei.gov.hu/dynamic/alkalmazasra_nem_javasolt_novenyek_20220609.pdf



Vizsgálatok, értékelések, közlemények (2013-2020)

- Teák, gyógyteák és drogok:
 - **2013: 0-3430 µg/kg szárazanyag össz-PA-tartalmat** mértek a gyógytea és teaminták nagy részében
 - *BfR Közlemény: PA tartalmú gyógyteák **hosszú ideig tartó fogyasztásának esetleges** egészségügyi kockázataira, valamint **felszólította a gyártókat a PA tartalom** csökkentésére.*
 - 2016: EFSA második értékelés: veszélyeztetettek a teafogyasztók
 - > **európai gyártók és kereskedők gyorsan reagáltak**, és sorra utasítják vissza az **egyébként kifogástalan minőségű** gyógynövénydrogok átvételét.
- Étrend-kiegészítők:
 - Erősen változó PA koncentráció (legmagasabb: eleve PA-tartalmú fajok)
 - A növényi **étrend-kiegészítők 60%-a tartalmazott** mérhető mennyiségű PA-t, annak ellenére, hogy PA-tartalmú növényt nem jelöltek meg.
 - **Magas átlagos koncentrációt észleltek a közönséges orbáncfűvet** (*Hypericum perforatum*) tartalmazó termékekben, 15-ből 13 termék szennyezett volt.
- Gyógyszerhatósági közlemények
 - 2016. EMA ideiglenes határérték **napi 1,0 µg max. pirrolizidin alkaloidban kifejezett ideiglenes határértéket javasolt (3 + 2 évre)**
 - 2016. OGYÉI kockázatbecslés -> 3 éves időtartamra, elfogadja **1 µg-os napi PA beviteli limitet.**



A BIZOTTSÁG (EU) 2020/2040 RENDELETE az 1881/2006/EK rendeletnek az egyes élelmiszerekben előforduló pirrolizidin alkaloidok felső határértékei tekintetében történő módosításáról

- **2020-ig nem volt az élelmiszerekben található PA-kra vonatkozó egységes határérték az EU-ban** (kiv: finomított *echium*-olaj, amelyre 4 µg/kg PA-határértéket adtak meg)
- **2020: Felső határérték bevezetése a PA-kra a különböző élelmiszer-kategóriákban** (pl: *teák, gyógyteák, étrend-kiegészítők, fűszerek és méz*).
- **Hatálybalépés: 2022. július 1.**
- **2022. július 1-je előtt jogszerűen forgalomba hozott élelmiszerek 2023. december 31-ig forgalomban maradhatnak.**

MELLÉKLET

Az 1881/2006/EK rendelet mellékletének 8. szakasza a következő bejegyzésekkel egészül ki:

	„Élelmiszerek” ⁽¹⁾	Felső határértékek (*) (µg/kg)
8.4.	Pirrolizidin alkaloidok	
8.4.1.	Gyógynövényforrázat (szárított termék) (**) (***), a 8.4.2. és 8.4.4. pontban említett gyógynövényforrázatok kivételével.	200
8.4.2.	Rooibos gyógynövényforrázat, ánizs (<i>Pimpinella anisum</i>), citromfű, kamilla, kakukkfű, borsmenta, citrom verbéna (szárított termék) és kizárólag e szárított gyógynövényekből álló keverékek (**) (***), a 8.4.4. pontban említett gyógynövényforrázatok kivételével.	400
8.4.3.	Tea (<i>Camellia sinensis</i>) és ízesített tea (****)(<i>Camellia sinensis</i>) (szárított termék) (***), a 8.4.4. pontban említett tea és ízesített tea kivételével.	150
8.4.4.	Tea (<i>Camellia sinensis</i>), ízesített tea (****)(<i>Camellia sinensis</i>) és gyógynövényforrázat csecsemőknek és kisgyermekeknek (szárított termék)	75
8.4.5.	Tea (<i>Camellia sinensis</i>), ízesített tea (****)(<i>Camellia sinensis</i>) és gyógynövényforrázat csecsemőknek és kisgyermekeknek (folyadék)	1,0
8.4.6.	Gyógynövény-összetevőket tartalmazó étrend-kiegészítők, beleértve a kivonatokat (**), a 8.4.7. pontban említett étrend-kiegészítők kivételével.	400
8.4.7.	Pollenalapú étrend-kiegészítők ⁽¹⁹⁾ Pollen és pollentermékek	500
8.4.8.	A végső fogyasztó számára forgalomba hozott (friss, fagyaszott) borágólevél (**)	750
8.4.9.	Szárított fűszernövények, kivéve a 8.4.10. pontban említett szárított fűszernövényeket. (**)	400
8.4.10.	Borágó, lestyán, marjoránna és oregánó (szárított) és kizárólag e szárított fűszernövényekből álló keverékek (**)	1 000
8.4.11.	Köménymag (fűszermagok egészben)	400

Total: 35 féle
PA és PA
származék
összkimutatása

BIZOTTSÁG (EU) 2020/2040 RENDELETE

Magyarországi helyzet

Felmérés a GYSZT tagvállalatai között 2022-ben:

- Adatok 3 cégtől, 2015-2022 között: **258 mérésből 11 határérték feletti**
- Fő vizsgált gyógynövény tételek: **édeskömény, ánizs, borsfű, kamilla, hársfavirág**

Származás	Növény	Növényi rész	Analízis ideje	Összes vizsgálat száma	Nem egyezések száma
Magyarország	Édeskömény	<i>termés</i>	2020	19	0
Magyarország	Édeskömény	<i>termés</i>	2019	24	0
Magyarország	Édeskömény	<i>termés</i>	2018	23	0
Magyarország	Édeskömény	<i>termés</i>	2017	17	0
Magyarország	Édeskömény	<i>termés</i>	2016	31	0
Magyarország	Édeskömény	<i>termés</i>	2015	42	0
Magyarország	Ánizs	<i>termés</i>	2019	8	2
Magyarország	Ánizs	<i>termés</i>	2018	10	0
Magyarország	Ánizs	<i>termés</i>	2017	8	1
Magyarország	Ánizs	<i>termés</i>	2016	22	3
Magyarország	Ánizs	<i>termés</i>	2015	22	3
Magyarország	Borsfű	<i>morzsol</i>	2022	2	1
Magyarország	Borsfű	<i>morzsol</i>	2021	2	0
Magyarország	Borsfű	<i>morzsol</i>	2020	7	0
Magyarország	Borsfű	<i>morzsol</i>	2019	8	0
Magyarország	Borsfű	<i>morzsol</i>	2018	8	0
Magyarország	Kamillavirágzat	<i>száritott</i>	2022	1	1
Magyarország	Kamillavirágzat	<i>száritott</i>	2016	1	0
Magyarország	Kamillavirágzat	<i>száritott</i>	2016	1	0
Magyarország	Kamillavirágzat	<i>száritott</i>	2016	1	0
Magyarország	Kamillavirágzat	<i>száritott</i>	2016	1	0

Nemzetközi lobbimunka és állásfoglalás a Bizottság (EU) 2020/2040 rendeletről

Európai Gyógynövénytermesztők Szövetsége (EUROPAM), Position paper, 2022 július

A bevezetett európai szabályok a gyakorlatban alkalmazhatatlanok és veszélyeztetik a termelést.

A termelők a gyakorlatban a **PA-k kismértékű előfordulását nem tudják kezelni:**

- a *gyomok véletlen betakarítása* során
- vagy akár ***ismeretlen szennyezőforrásokon keresztül is megjelenhetnek***

Jó gyomirtási gyakorlat és a gyomirtó szerek alacsony felhasználása mellett sem teljesíthetők a rendelet előírásai.

Elemzési bizonytalanságok

"ALARA" elv (as low as reasonably achievable, azaz „olyan kevés, ami észszerűen elérhető”) **nem tartható be.**

Teendők-Megelőzés

- **Termőterület kiválasztása és az agrotechnika megválasztása:**
- *parlagfeltöréseket csak több éves művelés után lehet gyógynövénytermesztésbe vonni.*
- *kerülendőek: az erősen gyomos **területekkel határolt táblák** (aggófű!!)*
- **vetésforgó kialakítása, elővetemény megválasztás: ne kedvezzen a magról kelő, áttelelő egyéves gyomfajoknak**
- **megfelelő minőségű őszi és tavaszi talajelőkészítés**
- *kellő érettségű istállótrágya használata*
- **megfelelő sortávolság és vetőmagmennyiség, optimális állománysűrűség: növeli a gyomelnyomó képességet**
- *megfelelő minőségű (tisztaságú és csírákéességű), lehetőleg minősített vetőmag használata, fajtát vagy szelektált szaporítóanyagot használjunk*
- **PA növények magjainak jelenléte a vetőmagban nem megengedett!**

Emelkedő termelői költségek!

Teendők-Ha már megjelent

- A kaszálás nem jelent megoldást , mivel a visszavágott növények kényszervirágzásba kezdenek, magot érlelnek.
- Megfelelő védekezés: **sorközművelés + kézi gyomlálás, kapálás.** A sorközművelés a tábla gyomterhelésének csökkentésén keresztül hatásos, ezt kiegészítendő a sorokból a megbújó gyomokat többszöri megismételt gyomlálással lehet eltávolítani.
- **Kihúzott gyomnövények összegyűjtése, eltávolítása a tábláról:** A tövestől kihúzott, kifejlett példányokat zsákban el **kell távolítani a tábláról**, majd megsemmisíteni. A táblában maradt gyomok maradványai betakarításkor belekerülhetnek az áruba, magot érlelve tovább fertőzhetik a területet! A **talajba jutó növényi részekből PA-k** kerülhetnek át a kultúrnövénybe.
- **A fertőzöttség betakarítás előtti felmérése:** 3-4 db PA-s gyomnövény/ha már sok!
- A **vegyszeres gyomirtás lehetőségei korlátozottak:** kevés engedélyezett szer és rendkívül szigorú szermaradék előírások, legfeljebb a frissen kelt gyomok ellen alkalmazható.
- **Jelenleg nincs gyógy- és fűszernövény kultúrákban engedélyezett PA gyomok elleni szelektív készítmény.**
- **Új távlatok a védekezésben:** drónos megfigyelés, kamerával felszerelt MI automata sorközművelés elterjedése

Emelkedő termelői költségek!

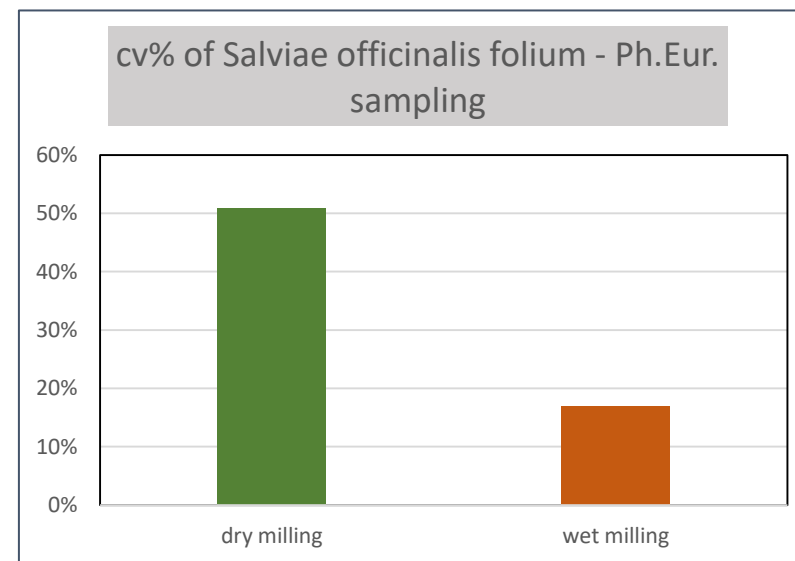
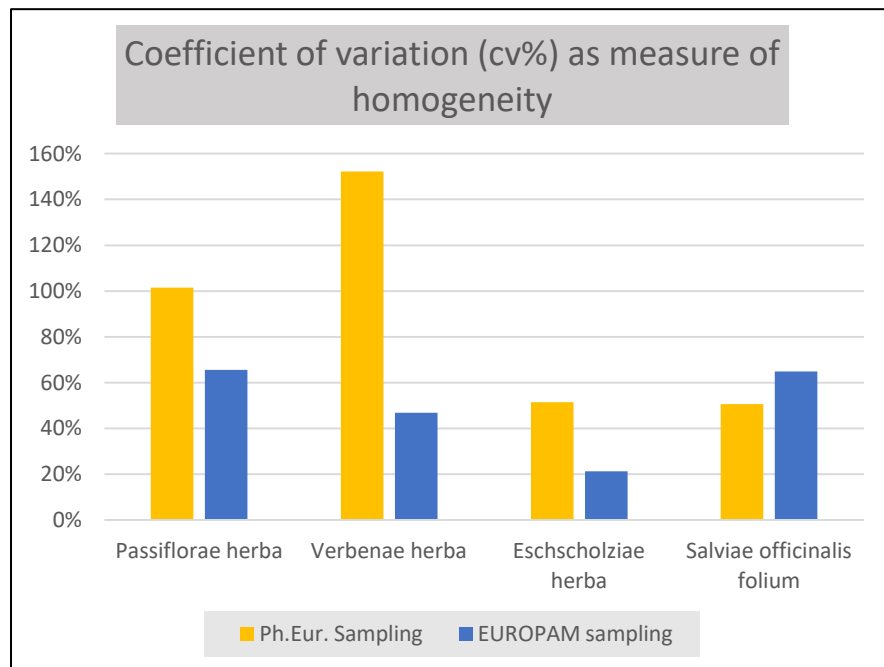
Teendők – A feldolgozó üzemben

- A legfontosabb teendő a megelőzés, a keresztzennyezések megakadályozása: berendezések, gépek rendszeres tisztítására.
- Kiemelten fontos ez olyan üzemekben, ahol PA-vegyületeket tartalmazó gyógynövények feldolgozása is folyik!
- A gyomnövények üzemben történő, kellő hatékonyságú eltávolítása az áruból nagyobb tételek esetén, a szárítást követően gyakorlatilag lehetetlen. Kivétel: magok, termések alapos tisztítása esetén a megfelelő berendezésekkel.

Emelkedő termelői költségek!

A minősbiztosítás jelentősége

- A gyógynövények vizsgálatára szakosodott **laboratóriumok többsége egyelőre nincsen felkészülve** a nagyszámú, szóba jöhető PA-vegyület kimutatására és mérésére.
- Gyakorlati szempontból fontos a **lehető legreprezentatívabb módon** történő mintavétel.
 - A szennyezések pontszerű, **egyenlőtlenül eloszlása a drogban** -> *pozitív, negatív irányban is nagy az esélye a hamis eredménynek*. A tapasztalatok szerint, gyakran előfordul, hogy az aprítást és homogenizálást követően kimutathatóakká válnak az addig is jelenlevő, de a vágatlan drogból, a mintázás nehézségei miatt, ki nem mutatott alkaloidok.
- **EUROPAM SAMPLING munkacsoport (2022)**



Variációs koefficiens – alacsonyabb érték: homogénebb minta!

A minősbiztosítás jelentősége

- Az analitikai módszerek fejlődése várhatóan **egyre több pozitív mintát fog eredményezni**.
- A mért összes PA-szintje a termelő számára nem hordoz túl sok információt, a **konkrét alkaloidok kimutatása** viszont segítséget nyújthat a **szennyező növényfaj beazonosításához**, és ezáltal a célzott megelőzéshez.

Vizsgáló laboratóriumok:

https://cdnmedia.eurofins.com/eurofins-germany/media/1421035/pyrrolizidine_alkaloids_ger.pdf

<https://www.gba-group.com/en/food/analysen/contaminants/pyrrolizidine-alkaloids/>

<https://hamiltonlab.hu/ajanlat/elelmiszeripari-reszleg/analitikai-vizsgalatok/>

A minőségbiztosítás jelentősége


- létfontosságú a megfelelő **minőségbiztosítási, ezen belül különösen a tételdokumentációs rendszer** működtetése.
- Használható alapot kínál ehhez az Európai Gyógynövénytermesztők Szövetsége (EUROPAM) által kidolgozott GACP rendszer.

Információk rögzítése:

- *a tételekre vonatkozó általános információk*

- *a mintavétel módja*

- *a minták további kezelése, előkészítése*




EUROPAM Template for documenting sampling

1. General Information

Name of the drug:	e.g. <i>Herba Hyperici</i>
Lot number:	
Lot quantity in kg:	
Packaging type at sampling:	[e.g. <i>loose, packed in bales (pressed), paper bags, etc.</i>]
Total number of bags:	
Category of the particle size of the drug:	
Reference to sampling guideline:	[e.g. <i>PharmEur, internal SOP, ...</i>]

2. Process

Describe the sampling process in a few words:	[e.g. "open every second bag, take out about 50 g with a shovel, close the bag, prepare an aggregate sample with a sampling mixer" OR "product transported by pipe, every 15 minutes an incremental sample of approx. 50 g sampled automatically, mixing of all incremental samples"]
Type of sampling:	<input type="checkbox"/> manual <input type="checkbox"/> automatic
Are sampled bags marked with sampling labels:	
Number of sampling withdrawals (automatically withdrawal):	
Total weight or volume of	



aggregate sample:	
-------------------	--

3. Sample processing

Homogenisation

- Describe homogenisation of aggregate samples: [milling / mixing drum / ...]

Preparation of the laboratory sample(s)

Type of sampling:	[quartering / ...]
Number of laboratory samples:	
Weight of laboratory sample:	

In case of milling:

Minimum quantity of lab sample before milling:	
Size of the milling process:	[e.g. 1mm / 0.5mm ...]

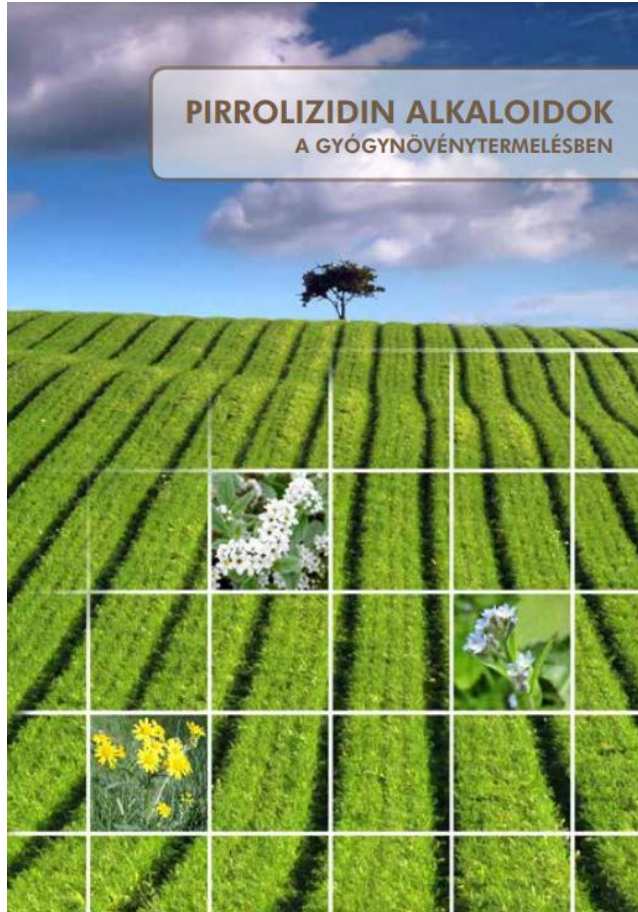
4. Additional notes:

Name of unit where sampling is done: [e.g. production unit X, warehouse Y, etc.]

Date and time, when sampling process ended:

Trained sampling operator name and signature

Ajánlott irodalmak a témában



Második, átdolgozott kiadás 2021.

- **EUROPAM - Guidelines for Good Agricultural and Wild Collection Practices for Medicinal and Aromatic Plants (GACP-MAP)**
- **EUROPAM - PROPOSAL OF 3 year-MONITORING PLAN FOR THE SURVEILLANCE OF THE CONTAMINATION by PAs**
- **EUROPAM - Sampling Proposal for High-Risk Lots of Medicinal and Aromatic Plants with Spot Contaminations**
- **[ITEPMAI - RENDEZ-VOUS D'HERBALIA 2022](#)**



**Köszönöm a
megtisztelő
figyelmet!**