

Válasz prof. Herczegh Pál opponensi véleményére a

Gyógynövények és növényi hatóanyagok biztonságossága és hatásossága fitokémiai és farmakológiai vizsgálatok tükrében c. doktori értekezéssel kapcsolatban

Mindenekelőtt köszönöm Herczegh Pál Professzor Úrnak értekezésem részletes értékelését, értő megjegyzéseit.

Egyetértek Opponensem azon megjegyzésével, hogy a dolgozat olvasása nehéz, mivel sok témakört ölel fel, és az egyes növényekkel kapcsolatos kutatások egyes részeit az értekezés különböző fejezetei mutatják be. Céloom az volt, hogy bemutassam a részvételemmel végzett kutatások teljes spektrumát a fitokémiai vizsgálatoktól a farmakológiai kutatásokon át a klinikai értékelésekig, ez a tematikai sokszínűség és a széttagoltság oka. Köszönöm az egyes altémákkal kapcsolatos pozitív megjegyzéseit, értő kiegészítéseit, amelyekkel (pl. a homeopátiás készítmény esetén is) tökéletesen egyetértek.

Az értekezéssel kapcsolatos kérdéseire az alábbiakban válaszolok.

Kérdés: *Az akonitin és származékai szerkezeti képleteinek ábrázolásánál célszerűbb lett volna olyan megoldást használni, melynél a több gyűrűs alapváz konformációs sztereokémiája érvényesül elsősorban, s a kiralitáscentrumok konfigurációját a szubsztituensek által jelölik.*

Válasz: Valóban elképzelhető olyan ábrázolásmód, amely jobban tükrözi az alapvázak konformációs sztereokémiáját. Az általunk választott ábrázolási mód a diterpén-alkaloidokkal kapcsolatos szakirodalomban általában jellemzően alkalmazott módot követi.

Kérdés: *Véleményem szerint összehasonlításképpen jó lett volna egy nem-szteroid gyulladásgátlószer hasonló adatait látni. Milyen lehetőséget lát pl. a 173 dokozahezenoát gyulladáscsökkentő gyógyszeré történő továbbfejlesztésében?*

Válasz: A COX-1 enziminhibíció mérésénél indometacint, a COX-2 gátlás meghatározásánál NSB-398-at, az 5-LOX gátlás mérésénél zileutont alkalmaztunk pozitív kontrollként, ezek IC-értékei 0,9 μM , 2,6 μM és 5,0 μM voltak [1]. Valóban hiba, hogy ezeket az eredményeket az értekezésben található 5. táblázatban nem szerepeltettem. Az alkaloidokat 50 μM -os koncentrációban vizsgáltuk, ilyen körülmények között a hatásosabb vegyületek 40-70%-os mértékben gátolták valamely enzim

működését. A lipoalkaloidok gyulladáscsökkentő hatásának kimutatása elsősorban azért jelentős, mert részben magyarázatot adhat a feldolgozott sisakvirág-gyökerek keleti népi gyógyászatban megfigyelt fájdalomcsillapító hatására. Korábban ezt elsősorban a natív, nem zsírsavval észterezett alkaloidok ioncsatornákra kifejtett aktivitásából adódó antinociceptív hatásával magyarázták [2]. A feltárt hatásmechanizmus a mi munkánk eredményeként kiegészült a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek hatásának alapjául szolgáló enzimgátlásokkal. Bár elvileg lehetséges a lipoalkaloidok gyógyszerre fejlesztése, az igazán hatásos, többszörösen telítetlen zsírsavakkal észterezett származékok tiszta formában igen instabilak. Ipari hasznosítás esetén az előállítás költségei is jóval magasabbak lennének, mint a konvencionális gyógyszereké, és jelen tudásunk szerint nem rendelkeznek olyan előnyökkel, amelyek érdekében érdemes lenne vállalni ezeknek az akadályoknak a leküzdését.

Kérdés: *Mik a perspektívái a távol-keleti Aconitum drogok európai alkalmazásának?*

Válasz: A távol keleti hivatalos gyógyászatban az *Aconitum* fajok (pl. *A. carmichaelii*, *A. kusnezoffii*), pontosabban azok feldolgozott drogjai nagy jelentőséggel bírnak. A Kínai Gyógyszerkönyv részletesen ismerteti ezek feldolgozásának módszereit, ami azért különösen jelentős, mert ezen folyamatok során alakulnak át kevésbé toxikus anyagokká a növények mérgező genuin vegyületei. Az európai fitoterápiás tradícióban és az ebből kinövő modern fitoterápiában a feldolgozási módszerek kisebb jelentőséggel bírnak, így a keleti, bonyolult eljárásokkal feldolgozott gyógynövénydrogok nem könnyen illeszthetők be napjaink gyógyászatába. Ráadásul a nem megfelelően feldolgozott sisakvirágyöke mérgező is lehet, mint ahogyan ezt számos kínai esetleírás példázza. Ennek megfelelően, bár az Európai Gyógyszerkönyv több tucat kínai gyógynövény monográfiáját tartalmazza, ezek között egyik sem sisakvirágdrog. Az egyetlen sisakvirág-monográfia az *Aconitum napellus ad praeparationes homoeopathicas*, amely azonban egy európai, homeopátiás felhasználású drogot ír le.

Jelen tudásunk szerint a sisakvirágdrogok, legyenek azok nyers vagy feldolgozott formájúak, nem rendelkeznek olyan tulajdonságokkal, amelyek alapján haszon-kockázat arányukat a modern gyógyászatban kedvezőnek tekinthetnénk. Ezek a növények a belőlük kinyert, specifikus hatásaik mellett mérsékelt toxicitású vegyületek (vagy azok származékai) révén lehetnek hasznára a korszerű orvoslásnak. Erre több példa van már ma is: a lappakonitint antiaritmás gyógyszerként, az acehetizint a paroxizmális szupraventrikuláris tachikardia kezelésére használják engedélyezett gyógyszerként [3].

Kérdés: A kerekeshérgen vizsgált toxicitási adatokat milyen mértékben lehet konvertálni- humán léptékre?

Válasz: A kerekeshérgen toxikológiai vizsgálatokban való alkalmazásának előnye, hogy megfelelő tapasztalat birtokában viszonylag alacsony költséggel fenntartható a kultúra, és olyan adatok nyerhetőek, amelyek a hasonló laboratóriumi körülmények között fenntartható sejtvonalakon vagy állatokon nem. A kerekeshérgen mikroszkopikus méretűek (200-300 µm), szomatikus sejt számuk meghatározott (950-1000 között), jellegzetes morfológiai struktúrákkal (csillós kerékszerv, fej, törzs, láb) és szervrendszerekkel (páros petefészkek, agydúc, mastax, gyomor, bél) rendelkeznek. Felépítésük, életműködéseik komplexebb, mint a különböző sejtvonalaké vagy a gyakran alkalmazott hérgeneké (pl. *Caenorhabditis elegans*), mivel szűznemzéssel szaporodnak, genomjuk stabil. Természetesen felépítésük és működésük jóval kevésbé komplex, mint a gerinceseké, ezért a toxikológiai vizsgálatoknak csak egyetlen lépcsőjét képviselhetik, a gerinces állatokon elvégzendő kísérletet nem váltják ki teljesen. Azonban mivel bizonyos toxikológiai mérések elvégzésére alkalmasak, csökkenthetik az állatkísérletekben felhasznált gerinces élőlények számát, gyorsíthatják és olcsóbbá tehetik az állatkísérletes szakaszt. A kerekeshérgen végzett kísérletek eredményei a fentiek alapján nem extrapolálhatóak feltétel nélkül a gerincesekre és az emberre. Erre jó példa, hogy vizsgálatainkban a gerincesek számára igen toxikus akonitin nem rontotta a *Philodina acuticornis odiosa* egyedek életképességi mutatóit [4]. Ennek feltehetőleg az lehet a magyarázata, hogy ezekben az élőlényekben olyan, a gerincesekétől eltérő típusú ioncsatornák találhatóak, amelyekre nincs markáns hatással a humán nátrium- és káliumion-csatornákon igen aktív akonitin.

Kérdés: Sajnos a kitűnő gyulladásgátló **173** vegyület adatait nem láthatjuk a 16. táblázatban. Vannak-e erre ilyen inhibíciós adatok?

Válasz: Sajnos, az ioncsatornákon elvégzett vizsgálatok idején a többszörösen telítetlen zsírsavval szubsztituált 14-benzoilakonin-8-O-dokoza-4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-hexaenoát nem állt rendelkezésünkre megfelelő mennyiségben tiszta formában, így nem tudtuk elvégezni a toxikológiai profil szempontjából alapvető fontosságú hERG-gátló hatásra irányuló méréseket sem.

Kérdés: Bár a (*Lepidium meyenii*, *Heliopsis helianthoides*) növényekre vonatkozó etnobotanikai adatok, megfigyelések léteznek, de véleményem szerint a disszertációban ismertetett egzakt mérések fiziológiás hatásokban való manifesztálódására következtetni és azokat bizonyítani valószínűleg nehéz feladat lesz.

Válasz: Egyetértek opponensem megjegyzésével, különösen azért, mert a perui zsásza és a napszemvirág népi gyógyászati felhasználásai olyan sokoldalúak, hogy a vélt vagy megfigyelt hatások jelentős része valószínűleg semmilyen összefüggésben nincs a mi vizsgálódásaink fókuszában lévő, endokannabinoid rendszerre kifejtett hatással. A *L. meyenii* egyik alkalmazása, a férfi termékenység fokozása azonban összefügghet az általunk a növény egyes alkil-amidjainak hatásával kapcsolatos megfigyeléseinkkel. Újabb kutatási eredmények rámutattak, hogy az endokannabinoidoknak fontos szerepe van a férfi termékenységben a spermiumok érésében, életképességében, így mindazok az anyagok, amelyek befolyással vannak az endokannabinoidokat reguláló enzimek aktivitására, hatással lehetnek a termékenységre. Úgy tűnik, a spermiumok érésének különböző stádiumaiban különböző mértékű endokannabinoid-hatás szükséges, ezért a vegyületek szintjének befolyásolása kiszámíthatatlan következményekkel járhat [5]. Vizsgálataink során kimutattuk, hogy egyes alkil-amidok gátolják a zsírsavamid-hidroláz enzimet, ezáltal emelik az endokannabinoidok szintjét, valamint eltérő szelektivitással hatnak a CB₁- és CB₂-receptorokon [6]. Annak felderítése, hogy ezek a vegyületek hogyan alkalmazhatóak célzottan a termékenységfokozására, további vizsgálatokat igényel.

A *Heliopsis helianthoides* észak-amerikai indiánok általi felhasználása (tüdőbetegségek kezelése, végtagok erősítése) nehezen hozható összefüggésbe az endokannabinoid-rendszerre kifejtett hatással, azonban egy rokon faj, a *H. longipes* fájdalomcsillapítóként való felhasználása már magyarázható endokannabinoid-hatással [7], amelyet a növény alkil-amidjairól kimutattunk.

Az *in vitro* megfigyelt és humán alkalmazás során kialakuló hatás közötti összefüggés (azaz, hogy reális dózisú humán alkalmazás esetén kialakul-e olyan koncentráció a szervezetben, amely a bioaktivitáshoz szükséges) feltárásához ismerni kellene a vegyületek farmakokinetikai profilját is. Ilyen irányú tudományos kutatásokat az általunk vizsgált vegyületekkel nem végeztek, de egy elméleti becsléssel vizsgálható, hogy az általunk mért *in vitro* aktivitások mennyire lehetnek relevánsak *in vivo*. A macagumó össz-alkilamidtartalmát (0,0016-0,0123%) [8] és gyógyászati dózisát (1,5-3 g drog) [9] figyelembe véve megállapítható, hogy a napi adag akár 0,369 mg alkilamidot tartalmazhat. Ha ennek teljes mennyisége a markáns aktivitású *N*-benzil-(9Z,12Z)-oktadekadienamid (**101**) lenne, akkor 70 kg-s testtömeg és 42 l megoszlási vízteret figyelembe véve a vegyület koncentrációja a szervezetben 0,02 µM koncentrációt is elérhet. Ez a koncentráció legalább egy nagyságrenddel kisebb az endokannabinoid-rendszerre kifejtett hatással kapcsolatban általunk mért aktivitás IC₅₀ értékeinél (0,5-4,1 µM), így megállapítható, hogy a növény szokásos alkalmazása esetén ezek a bioaktivitások kevésbé lehetnek jelentősek.

Kérdés: *Mivel kiderült, hogy a mézbokor jótékony hatású fitoösztrogénjei egyszerű, viszonylag olcsón hozzáférhető flavonoidok, vajon volna-e létjogosultsága az e vegyületekből pontosan összerakott összetételű keverék, egy „megbízható, reprodukálható mézbokor” terápiás alkalmazásának?*

Válasz: A mézbokor fitoösztrogénjeinek hatása, legalábbis átlagos fogyasztás esetén nem jelentős, tekintve, hogy ezek a vegyületek több nagyságrenddel gyengébb hatásúak az endogén hormonoknál és koncentrációjuk sem túlságosan magas a vizes kivonatokban. Ha a cél a posztmenopauzában kialakuló hormonhiány kezelése lenne, megfelelően dúsított kivonatok alkalmazása perspektivikus lehet, és ilyen esetben valóban indokolt lehet a megbízható, reprodukálható összetétel, mivel az egyes vegyületek ösztrogénaktivitása és alfa/béta-receptorselektivitása eltérő. Jelenleg azonban az ipari méreteken termesztett szója jelenti a legolcsóbb forrást a fitoösztrogén-koncentrátumok előállítására, így az egyéb lehetséges források iránti érdeklődés csekély.

Kérdés: *A Ducrosia anethifolia furokumarinait vizsgálva megállapították, hogy az oxipeucedanin és a heraklein ráksejteken antiproliferatív hatású, s ezért esetleg adjuvánsként alkalmazható daganatellenes terápiában. Vajon a fényérzékenyítő hatás lehetővé tenné ezt? Megjegyzendő, hogy a vizsgált furokumarinok közül nem véletlenül e két vegyület volt a legjobb citotoxicitású, hiszen reaktív oxirángyűrűjük révén valószínűleg alkilezőszerek.*

Válasz: Az említett furokumarinok valóban feltehetőleg alkilezőszerként fejtik ki citotoxikus hatásukat. A fényérzékenyítő hatás önmagában nem lenne akadálya a gyógyászati felhasználásnak, amennyiben a daganatellenes hatás klinikailag is jelentős. A legmodernebb daganatellenes szerek között is vannak fototoxikus hatásúak (pl. erlotinib, vemurafenib) [10], ezek alkalmazása jóval nagyobb haszonnal jár, mint a fototoxicitásból adódó, kellő odafigyeléssel megelőzhető veszély.

A furokumarinok terápiás létjogosultságának igazolásához számos további vizsgálat szükséges. Az első lépés, a doxorubicinnal való szinergizmus kimutatása, valamint a normál fibroblaszt sejtekre kifejtett marginális toxicitás igazolása megtörtént. Ha lesz is valaha helye a terápiában ezeknek a vegyületeknek vagy származékaiknak, az valószínűleg a konvencionális kezelések kiegészítése lesz, mivel citotoxikus/antiproliferatív hatásuk önmagukban alkalmazva nagyságrendekkel alacsonyabb a referenciaként alkalmazott szerekénél.

Kérdés: *Látván a különböző minták rendkívül eltérő rodiozintartalmait felmerül a kérdés, hogy vajon a Rhodiola rosea kereskedésbeli, fitotékákbeli preparátumain fel van-e tüntetve a származási hely, a szüretelési idő, vagy valamelyik pontosan meghatározható paraméter azok közül, melyeket e dolgozat közöl?*

Válasz: A *Rhodiola rosea* készítményei – egy kivétellel – élelmiszerként vagy étrend-kiegészítőként (amelyek az élelmiszerek egy speciális részhalmozát képezik) vannak forgalomban hazánkban. Az európai élelmiszerszabályozás alapvetően a klasszikus, tradicionálisan alkalmazott élelmiszerek jellegzetességein alapul. Nincs tekintettel arra, hogy az élelmiszerként forgalmazott gyógynövények markáns farmakológiai hatású anyagokat tartalmazhatnak, amelyek ráadásul a készítmények egy részében dúsított formában vannak jelen. Nincsenek előírások a gyógynövények maximális mennyiségére, és nincsenek jogszabályi erősségű kötelezettségek az egyes hatóanyagok szintjével kapcsolatosan sem. Bár az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet által életre hívott szakértői testület elkészített egy olyan listát,^{*} amelyen az étrend-kiegészítőben felhasználásra nem javasolt gyógynövények szerepelnek, ez nem emelkedett törvényerőre. Ezen a listán szerepelnek olyan növények, amelyek nem teljesen tiltottak, de egyes vegyületeiknek mennyisége a készítmények napi dózisában limitált. Ezt a listát a hatóságok figyelembe szokták venni a készítmények kockázatértékelése során. Ezen túlmenően nincsenek előírások a gyógynövények dózisával, specifikálásával kapcsolatban, jóllehet, mint értekezésem is rámutat, a termékek jellemzésére elégtelen, ha csak a fajnevet, növényi részt és annak tömegét jelöljük meg.

Kérdés: *Nagyon érdekes a különböző típusú és származású 38 teafajta L-teanin- és koffeintartalmának meghatározása. Vajon a NÉBIH laboratóriumaiban használják-e ezt a vizsgálati módszert, vagy hasonlót?*

Válasz: A NÉBIH (Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal) laboratóriumvezetőjének tájékoztatása szerint L-teanint nem, csak a koffeintartalmat vizsgálják, az általunk kidolgozott módszerhez hasonló módon (HPLC-vel, UV-detektálással, RP-18-as töltetű oszlop alkalmazásával).

^{*} https://ogyei.gov.hu/etrend_kiegeszitokban_felhasznalasra_nem_javasolt_gyogynovenyek_es_ertekelesuk
(2021. október 28)

Kérdés: Kerestem a szakirodalomban, hogy vajon mások is találtak-e szimpatomimetikus hatást a *H. gordonii* esetében, de nem találtam. Van-e a Jelöltnek információja e probléma további sorsáról?

Válasz:

Úgy tűnik, az általunk leírt hatás további vizsgálata nem keltette fel a tudományos közösség érdeklődését. Bár a cikkünk megjelenése óta eltelt nyolc évben a *H. gordonii*val kapcsolatban több tudományos publikáció napvilágot látott, ezek egyikének szerzői sem vizsgálták a szimpatomimetikus hatást. A cikkek csökkenő száma arra utal, hogy a növényvel kapcsolatos érdeklődés is csökken. Ez a fogyasztó hatás reményében alkalmazott és divatossá váló növények esetén nem ritka jelenség.

Egy, az általuk publikált cikkek után nem sokkal megjelent áttekintő közlemény [11] szerint eredményeink magyarázatot adhatnak a növény klinikai vizsgálatáról beszámoló egyetlen tanulmányban leírt szív-érrendszeri mellékhatásra (vérnyomás-emelkedésre) [12]. Egy 2019-ben megjelent összefoglaló cikk (címe: *Evidence for the efficacy and safety of herbal weight loss preparations*) viszont csak öt mondatot szentel a *Hoodia gordonii*nak, de ezek egyike sem foglalkozik a növény *in vitro*, *in vivo* vagy klinikailag dokumentált mellékhatásaival vagy biztonságosságával kapcsolatos adatokkal [13].

A *H. gordonii* jelenleg is a nem engedélyezett új élelmiszerek között található meg az Európai Unió katalógusában.[†] Egy rokon faj, a *H. parviflora* viszont az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság szakértői véleménye szerint limitált mennyiségben biztonságosan alkalmazható étrend-kiegészítőben [14]. Ezzel összhangban vannak azok a klinikai vizsgálatok, amelyekben ennél a fajnál nem figyeltek meg szimpatomimetikus aktivitásra utaló mellékhatásokat. Egy négy hétig tartó randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálat során nem észleltek nemkívánatos hatást az aktív kezelésben részesülteknél. Megjegyzendő, hogy az alkalmazott termék kilenc mg *Hoodiát* tartalmazott – az azonban nem derül ki a cikkből, hogy a növény mely részéről van szó, és kivonatként vagy száraz drog formájában tartalmazta-e a termék [15]. Egy másik placebokontrollos vizsgálatban, amelyben szintén *H. parviflorát* adtak a résztvevők egy részének (s amelyben szintén nem volt pontosan definiálva az összetétel), a kezelt csoportban több enyhe mellékhatást megfigyeltek (gyomorgörcs, emésztési panasz, bélgörcs, gyomorégés, hányinger, náthás tünetek, fejfájás), de ezek egyike sem hozható közvetlen összefüggésbe a szimpatomimetikus hatással [11].

[†] https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm (2021. október 27.)

Ezúton is köszönöm Professzor Úrnak az értekezés részletes értékelésére fordított idejét. Tisztelettel kérem az opponensi véleményre adott válaszaim elfogadását.

Szeged, 2021. november 3.

Tisztelettel:

A handwritten signature in blue ink, consisting of several fluid, connected strokes.

Csupor Dezső

Irodalomjegyzék

- ¹ Borcsa B, Widowitz U, Csupor D, Forgo P, Bauer R, Hohmann J. Semisynthesis and pharmacological investigation of lipo-alkaloids prepared from aconitine. *Fitoterapia* 2011; 82: 365–368
- ² Ameri A. The effects of Aconitum alkaloids on the central nervous system. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 211–235 Im Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9760702/>
- ³ Tai CJ, El-Shazly M, Wu TY, Lee KT, Csupor D, Hohmann J, Chang FR, Wu YC. Clinical Aspects of Aconitum Preparations. *Planta Med* 2015; 81: 1017–1028
- ⁴ Kiss T, Mácsai L, Csupor D, Datki ZL. In vivo screening of diterpene alkaloids using bdelloid rotifer assays. *Acta Biol Hung* 2017; 68: 443–452 Im Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262708/>
- ⁵ Sayed TS, Balasinor NH, Nishi K. Diverse role of endocannabinoid system in mammalian male reproduction. *Life Sci* 2021; 286: 120035 Im Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637799/>
- ⁶ Hajdu Z, Nicolussi S, Rau M, Lorántfy L, Forgo P, Hohmann J, Csupor D, Gertsch J. Identification of Endocannabinoid System-Modulating N -Alkylamides from *Heliopsis helianthoides* var. *scabra* and *Lepidium meyenii*. *J Nat Prod* 2014; 77: 1663–1669 Im Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972328/>
- ⁷ Rios MY, Aguilar-Guadarrama AB, Gutiérrez M del C. Analgesic activity of affinin, an alkamide from *Heliopsis longipes* (Compositae). *J Ethnopharmacol* 2007; 110: 364–367
- ⁸ McCollom MM, Villinski JR, McPhail KL, Craker LE, Gafner S. Analysis of macamides in samples of *Maca* (*Lepidium meyenii*) by HPLC-UV-MS/MS. *Phytochem Anal* 2005; 16: 463–469 Im Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16315492/>
- ⁹ Maca Supplement — Health Benefits, Dosage, Side Effects | Examine.com. Im Internet: <https://examine.com/supplements/maca/>
- ¹⁰ Lembo S, Raimondo A, Conti V, Venturini M. Photosensitivity and cancer immune-targeted therapies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2020; 36: 172–178 Im Internet: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/phpp.12533>
- ¹¹ Landor M, Benami A, Segev N, Loberant B. Efficacy and Acceptance of a Commercial *Hoodia parviflora* Product for Support of Appetite and Weight Control in a Consumer Trial. *J Med Food* 2015; 18: 250–258 Im Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453380/>
- ¹² Blom WA, Abrahamse SL, Bradford R, Duchateau GS, Theis W, Orsi A, Ward CL, Mela DJ. Effects of 15-d repeated consumption of *Hoodia gordonii* purified extract on safety, ad libitum energy intake, and body weight in healthy, overweight women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1171–1181 Im Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993434>
- ¹³ Farrington R, Musgrave IF, Byard RW. Evidence for the efficacy and safety of herbal weight loss preparations. *J Integr Med* 2019; 17: 87–92 Im Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738773/>

- ¹⁴ Turck D, Bresson J, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst KI, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Neuhäuser-Berthold M, Nowicka G, Pentieva K, Sanz Y, Siani A, Sjödin A, Stern M, Tomé D, Vinceti M, Willatts P, Engel K, Marchelli R, Pöting A, Poulsen M, Schlatter JR, Ackerl R, van Loveren H. Safety of dried aerial parts of Hoodia parviflora as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97. *EFSA J* 2017; 15 Im Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32625297/>
- ¹⁵ Perna S, Infantino V, Peroni G, Gasparri C, Faliva MA, Naso M, Alalwan TA, Borsani F, Berardi M, Ilyas Z, Alaali Z, Alsowaid L, Spadaccini D, Rondanelli M. Effects of Hoodia Parviflora on satiety, abdominal obesity and weight in a group of overweight subjects: a randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2020; 66: 211–218 Im Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218424/>