יהלומים הם לנצח

מאת: פרץ גן, אגרונום, מנהל "על עלים – מרכז לצמחי מרפא".

אחת המוסכמות הרווחות בעולם ההרבליסטי נוגעת לחיי המדף של טינקטורות. מוסכם, פחות או יותר על כל בר בי רב, שטינקטורות הן אמצעי יעיל ונוח להגשה של הצמח למטופל, ואחד מיתרונותיהן החשובים הוא חיי המדף הארוכים, בדרך כלל מספר שנים (2-6), ובכך מעניקים לצמח חיים ארוכים ("לאחר המוות"). ראוי לבחון מוסכמה זאת מדי פעם.

הסטנדרד הרגולטורי האירופי (EMA) קובע כי המוצר הצמחי יחשב יציב כל עוד ישמרו הריכוזים הפעילים בגבולות 5% +/- לחומרים בעלי פעילות תרפוטית ידועה, או 10% +/- לחומרים האחרים. בנוסף להוכחה על יציבותם של המרקרים הפעילים, היצרנים נדרשים להוכיח יציבות גם של חומרים אחרים בתמיסה (למשל, באמצעות "fingferprinting").

מספר מחקרים (לא רב) בחנו את סוגית יציבות הפיטוכימיקלים בטינקטורות במהלך השנים האחרונות. להלן כמה מהם:

א. **Prosen, H., & Pendry, B. (2016). Determination of shelf life of Chelidonium majus, Sambucus nigra, Thymus vulgaris and Thymus serpyllum herbal tinctures by various stability-indicating tests. Phytochemistry Letters, 16, 311-323.**

חוקרים מסלובניה ומבריטניה בדקו יציבות של טינקטורות מסחריות ומעבדתיות של ארבעה מינים משלוש משפחות בוטניות שונות: פרחי סמבוק שחור, מורניים (*Sambucus nigra*), שני מינים של בת קורנית, שפתניים (*Thymus serpyllum*, *Thymus vulgaris*), וכלידוניום, פרגיים (*Chelidonium majus*). בכל מין נבדקו ריכוזים של פיטוכימיקלים ("חומרים פעילים") אופייניים למין ("מרקרים"), כפונקציה של הזמן מהכנת הטינקטורה. הפיטוכימיקלים אשר נבדקה יציבותם היו: chelidonine בכלידוניום, thymol בשני מיני בת הקורנית, ו-quercetin, rutin , soquercitrin בסמבוק. הנחת החוקרים היתה , בדומה לסטנדרד הרגולטורי האירופי, דהיינו, כי כל עוד ריכוז המרקרים בתמיסה יהיה בגבולות 10%- מהריכוז ההתחלתי, הטינקטורה יכולה להחשב יציבה. הריכוזים נבדקו במכשיר המעבדה המתאים לכל מרקר : GC- MS או HPLC. בדיקות אחרות אשר נוסו, כגון fingerprintiung או פוטנציאל נוגדי חמצון, הוכחו כבלתי יעילות למטרת הניסוי. התמיסות נבדקו לאחר 1,3,5 ו-6 חודשים מיום הכנת התמיסות. תוצאות הניסוי היו מפתיעות: בעוד שטינקטורה של פרחי הסמבוק (1:4, 25% אלכוהול) היתה יציבה גם לאחר 6 חודשים, ולא נרשמה בה דעיכה של ריכוז המרקר, הטינקטורות של כלידוניום ובת קורנית (45%, 1:5 ו-1:3 בהתאמה) נמצאו בלתי יציבות כבר בבדיקה הראשונה (1.5 חודש מיום ההכנה).

ב. **Sik, B., Hanczné Lakatos, E., Kapcsándi, V. *et al.* Investigation of the long-term stability of various tinctures belonging to the lamiaceae family by HPLC and spectrophotometry method. *Chem. Pap.* 75, 5781–5791 (2021).**

יציבות הריכוז של חומצה רוזמרינית וחומצה קפאית שמשה מדד עיקרי לקביעת יציבות הטינקטורות של מספר מינים ממשפ' השפתניים (רוזמרין, אזובית (אורגנו), מליסה, מנטה, בת קורנית ומרוה) ע"י חוקרים מהונגריה. תמיסות אחידות של העלים, בריכוז 50% אלכוהול, נבדקו במספר מועדים לאורך כשישה חודשים, בטמפ. החדר. הבדיקות העלו כי שיעורי דעיכת ריכוז החומצה הרוזמרינית בתקופת הניסוי נעו בין 14 ל41 אחוזים . נמצא כי ריכוז החומצה הקפאית עלה בהתאמה בכל הטינקטורות עם האחסון, אך ללא יחס לינארי אחיד. נבדקו המקביל גם ריכוז הפוליפנולים הכללי ופוטנציאל אנטי-חמצוני של התמיסות.

החוקרים מסיקים מן הממצאים כי לטינקטורה של בת קורנית חיי מדף של פחות מחודש אחד, למרוה מליסה ואורגנו חיי מדף של כחודשיים, ומנטה ורוזמרין נמצאו יציבים יותר, וחיי המדף שלהם עד כשלושה חודשים.

ג. W. Peschel. Quality Control of Traditional Cannabis Tinctures: Pattern, Markers, and Stability. ***2016 Scientia Pharmaceutica 84(3):567-584***

יציבות תמיסות הידרואלכוהוליות של קנאביס (*Cannabis sativa*) נחקרה לאחרונה במספר מחקרים. המורכבות היחסית של מגוון החומרים הפעילים (קנאבינואידים) מדגימה היטב את מורכבות בעיית יציבות הטינקטורות. בניסוי נבחנו טינקטורות 1:10 של עלים ופרחים, בתמיסות בריכוזים משתנים של מ- 20, ועד 90 אחוז אתנול, ואחסון בתנאים שונים של טמפרטורה ואור. שינויים כימיים משמעותיים בחלק מהקנאבינואידים (במיוחד THC) נמצא בחלק מהתמיסות השונות כבר אחרי 3 חודשים, בעוד ריכוזים של קנאבינואידים אחרים היו יציבים גם אחרי 15 חודש. תמצית של העלים היתה יציבה יותר מתמצית פרחים. לאור היתה השפעה מזיקה יותר מאשר לטמפרטורה. המחבר מסיק כי ייצוב התמצית בפיסטור הוא הכרחי, כדי לשמר את האפקט התרפויטי.

Gafner&Bergeron סיכמו בסקירה מקיפה את הגורמים הסביבתיים והאחרים העשויים להשפיע על התדרדרות של חיי המדף של מוצרים הרבליים: pH, אור, טמפרטורה, חמצן ועוד. כל עלייה של 5 מעלות מעל 25 מעלות צפויה להכפיל את קצב דעיכת הפעילות הביולוגית. בסקירה זו מפורטות דוגמאות רבות של דעיכת ריכוזי חומרי מרפא בתמציות צמחים. נוכחות של מים בתמציות היא גורם חשוב בהתדרדרות ריכוזים של חומרי מרפא, כחלק מתהליכים של חמצון , הידרוקסילציה או פירוק אנזימטי. תמציות המכילות פחות מ60% אלכוהול רגישות יותר לפירוק. במקרים מסוימים, העלאת ריכוז האלכוהול בממס עשויה להפחית את ההתדרדרות, אך לא תמיד. נוכחות של יונים מתכתיים במים או בכלי האחסון עלולה להאיץ תהליכי חמצון/חיזור, ונוכחות אויר בכלי ידועה אף היא כגורם מדרדר משפיע מאוד. נוכחות של חומרים מסוימים בצמח עשויה להאט או להאיץ דעיכה של חומרים אחרים בתמצית.

נמצא כי הוספה של נוגדי חמצון, כגון ויטמין C , חומצה מלית, או אף צמחים ספציפיים (פרחי היביסקוס *(Hibiscus subdarifa)* לטינקטורה עשויה להאט באופן משמעותי את הדגרדציה בתמציות של מיני קיפודנית (.Echinacea spp).

ככלל, כאשר בצמח ידועות משפחות שונות של פיטוכימיקלים, תהיה קביעת היציבות של הטינקטורה מורכבת יותר. בשורש וולריאן (*Valeriana officinalis*) חומרים פעילים מסוגים שונים, אשר יציבותם בטינקטורה אינה אחידה. בעוד וולפוטריאטים מאבדים מיציבותם ונעלמים לחלוטין בתוך מספר שבועות, חומצות וולרניות הן יציבות הרבה יותר, אף כי גם ריכוזן עלול לרדת ב 14-20% בתוך שנה (תלוי בטמפרטורה וגורמים אחרים).

אף כי תוצאות אלה, אשר עלולות להטריד חלק מהקוראים, מחייבות חזרה על הניסויים ואימותם, הן מצביעות על הסתירה הקיימת בין האמונה הרווחת בקרב הרבליסטים (לא רק בישראל) לבין תוצאות אנליטיות, וראוי שיעוררו חשיבה, לימוד נוסף, ואולי גם שינוי בפרקטיקות הנהוגות בקליניקה ובאתרי הייצור.

מחד גיסא, עלינו להתחשב במגבלות הידועות לגבי תמציות של צמחים ספציפיים. ומאידך גיסא, כל עוד אין נתונים מדויקים בדבר דגרדציה של צמחים ספציפיים בטינקטורה,

ובהתחשב במגבלה חמורה של זמינות בדיקות אנליטיות בישראל למרקרים פעילים, יתכן שיש לקחת בחשבון אפשרות של חיי מדף קצרים בהרבה ממה ש"אמרו לנו".
במילים אחרות, יהלומים הם אולי לנצח (Diamonds are forever, maybe) , אבל טינקטורות - כנראה פחות.

לקריאה נוספת:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal-products-revision-2_en.pdf

Bilia, A. R., Bergonzi, M. C., Gallori, S., Mazzi, G., & Vincieri, F. F. (2002). Stability of the constituents of calendula, milk-thistle and passionflower tinctures by LC-DAD .and LC-MS. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 30(3), 613-624

Testoni, L. D., de Souza, A. B., Krueger, C. D. M., Quintão, N. L., Couto, A. G., & Bresolin, T. M. (2019). Quantification of sambucus nigra (Adoxaceae) markers related to tincture stability. Natural Product Communications, 14(1), .1934578X1901400116

S. Gafner, C. Bergeron. The Challenges of Chemical Stability Testing of Herbal Extracts in Finished Products Using State-of-the-Art Analytical Methodologies June 2005Current Pharmaceutical Analysis 1(2):203-215

1.2022

לתגובות: alalim.p@gmail.com