

Capitolo 9

LEGISLAZIONE SULLE PIANTE MEDICINALI E SULL'USO DELLE DROGHE VEGETALI

Le piante officinali (piante medicinali e piante aromatiche) e le loro preparazioni negli ultimi decenni hanno assunto in tutto il mondo sempre maggiore rilevanza sociale ed economica.

Attualmente, sotto l'aspetto normativo, in Italia, i prodotti a base di piante officinali possono essere inquadrati in quattro settori principali: medicinale, alimentare, cosmetico e salutare.

Mentre la normativa dei prodotti inquadrabili nell'area medicinale, alimentare e cosmetica negli ultimi anni è stata aggiornata ed armonizzata con quella degli altri Paesi dell'Unione Europea, in seguito al recepimento di numerose direttive europee, il settore dell'erboristeria salutare, peculiarità italiana, rimane ancorato a norme che risalgono ad oltre 70 anni fa (legge 6 gennaio 1931, n. 99; R.D. 19 novembre 1931, n. 1793, modificato con R.D. 30 marzo 1933, n. 675 e R.D. 26 maggio 1932, n. 722) ed è da tempo in attesa di una legge specifica ed organica, al passo con i tempi, tanto più che tuttora manca una definizione giuridica di "prodotto salutare" e di "prodotto erboristico".

Anche nel corso della corrente XVI legislatura, al Senato sono stati presentati diversi disegni di legge aventi per oggetto la regolamentazione del settore erboristico, ma sicuramente non si arriverà alla promulgazione della legge. Solo in parte il problema è stato affrontato inquadrando i prodotti erboristici per uso orale tra gli integratori alimentari, regolamentati dal D.L.vo 21 maggio 2004, n. 169, "Attuazione della direttiva 2002/46/CE relativa agli integratori alimentari".

In tutti i campi nei quali i prodotti a base vegetale trovano applicazione occorre sfatare presso il pubblico l'errata convinzione che essi siano esenti da rischi, perché l'origine naturale sicuramente non garantisce l'innocuità ed anzi richiede rigorosi controlli per verificare la qualità delle materie prime.

È necessario poi ricordare che nel passato i prodotti a base vegetale erano sottoposti a norme molto diverse anche nell'ambito della comunità euro-

pea e questo, oltre a costituire un rischio per la salute pubblica, ha rappresentato un ostacolo per la loro commercializzazione.

L'**area medicinale**, che rappresenta sicuramente il settore più rilevante e delicato per la salute pubblica, viene identificata come erboristeria medicinale o fitoterapia. Il termine "fitoterapia" è stato introdotto dal medico francese Henri Leclerc (1870-1955) e si è diffuso rapidamente a livello internazionale col significato di *scienza che si occupa dell'impiego di medicinali vegetali per la cura delle malattie*. La "fitoterapia" utilizza le droghe vegetali come tali, da sole o in miscela, sotto forma di loro derivati o preparazioni farmaceutiche che sfruttano l'attività non di singoli principi attivi, ma del fitocomplesso. È stato chiarito dal D.L.vo 24 aprile 2006, n. 219, che in Italia attua il Codice comunitario dei medicinali per uso umano, che il fitoterapico è "ogni medicinale che contiene esclusivamente come sostanze attive una o più sostanze vegetali o una o più preparazioni vegetali oppure una o più sostanze vegetali in associazione ad una o più preparazioni vegetali". Quindi la fitoterapia non è, come spesso erroneamente molti credono, una medicina alternativa: i fitoterapici, come tutti i medicinali, devono possedere i requisiti fondamentali di qualità, sicurezza ed efficacia, anche se dimostrarne l'efficacia e la qualità per molti prodotti può risultare difficoltoso, soprattutto per problemi legati alla loro standardizzazione e quindi alla riproducibilità degli effetti terapeutici.

L'aumentata richiesta sul mercato internazionale di piante officinali, per uso sia medicinale che salutare, ha determinato l'esigenza di una normativa sovranazionale allo scopo di favorire in tutto il mondo il commercio di prodotti sicuri e l'impiego razionale di droghe vegetali e loro preparazioni.

Effettivamente, secondo i dati forniti dalla Organizzazione di Cooperazione e Sviluppo delle Na-

zioni Unite (OCSE), la richiesta di piante medicinali è ormai da anni in costante aumento in tutto il mondo e interessa, per motivi diversi, sia i Paesi industrializzati che quelli in via di sviluppo. Così, le più importanti organizzazioni internazionali hanno affrontato il problema elaborando delle Linee Guida per coordinare ed armonizzare le normative nazionali, fino a pochi anni fa carenti ed eterogenee. Pertanto riteniamo opportuno trattare l'argomento iniziando dalle norme più generali.

Normativa sovranazionale - OMS

Un ruolo fondamentale nella promozione e nello sviluppo della normativa sovranazionale è stato svolto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

L'OMS, istituita nel 1948, opera nell'ambito dell'Organizzazione delle Nazioni Unite, non ha potere vincolante nei confronti dei Paesi membri, tuttavia le sue raccomandazioni e Linee Guida rappresentano un importante riferimento per i legislatori nazionali.

L'attività dell'OMS di promuovere lo studio delle piante medicinali, soprattutto di quelle impiegate nell'ambito della medicina tradizionale, è volta essenzialmente a favorire l'uso razionale e scientifico delle droghe vegetali ed a standardizzare le loro preparazioni. Questo programma rientra nell'ambito dell'obiettivo fondamentale dell'OMS, esplicitato nel corso della famosa Conferenza di Alma Ata del 1978, riassunto nelle parole dello slogan "Salute per tutti entro l'anno 2000". Per raggiungere questo risultato, non si poteva prescindere dalla considerazione che gran parte della popolazione dei Paesi in via di sviluppo (circa l'80%) non ha accesso ai farmaci della medicina ufficiale scientifica per motivi economici, logistici e culturali e per questo ricorre ai rimedi della medicina tradizionale. Così l'OMS ha avviato il *Programme on Traditional Medicines*, volto allo studio di problemi inerenti la coltivazione, l'identificazione, la preparazione, la conservazione e l'utilizzazione delle piante della medicina tradizionale. Per la realizzazione del programma sono stati istituiti alcuni centri collaboratori OMS, dei quali il primo fu fondato a Roma nel 1979, presso l'Istituto Italo-Africano. Le piante medicinali e la medicina tradizionale hanno interessato anche i successivi programmi di *Drug management and Policies*.

Nel corso della XXXI Assemblea Mondiale della Sanità, nel maggio 1978, veniva conferito al Direttore Generale dell'OMS l'incarico di promuov-

vere le ricerche sulla utilizzazione delle piante medicinali, di provvedere ad una loro classificazione dal punto di vista terapeutico, di stabilire delle specifiche internazionali di identità, purezza ed attività dei prodotti a base di piante medicinali ed in particolare delle loro preparazioni galeniche.

Così, nell'ottobre del 1978, è stato istituito il *Comitato per la selezione e la specificazione delle piante medicinali*. Il Comitato ha stilato un elenco di 230 piante, tra le 12.000 inventariate, considerate le più usate nel mondo; di queste ha predisposto le specificazioni richieste ed inoltre ha proposto una denominazione internazionale per le relative droghe vegetali e per le loro preparazioni galeniche, che vengono indicate col nome botanico, in latino, della pianta, seguito dal nome latino della parte della pianta utilizzata (droga). L'OMS ha anche stabilito alcune importanti definizioni, prima tra tutte quella di *Pianta medicinale*. Pianta medicinale è: *ogni vegetale che contiene, in uno o più dei suoi organi, sostanze che possono essere utilizzate a fini terapeutici o preventivi, o che sono precursori di emisintesi chemio-farmaceutiche* (Pechino, 1980).

L'attività dei centri OMS ha dato risultati soddisfacenti soprattutto nel Sud-Est asiatico, grazie anche all'applicazione del sistema informatico NAPRALERT dell'Università dell'Illinois. In Thailandia è stato stilato un documento in favore della conservazione del patrimonio vegetale (biodiversità) e della valorizzazione della tradizione che può essere espresso dallo slogan "Saving lives by saving plants".

Tra i documenti di maggiore interesse, frutto del lavoro dei centri OMS, ricordiamo: *Guidelines for the assessment of herbal medicines* (Monaco 1991) e *Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines* (Manila, 1993).

Queste Linee Guida sono rivolte, come raccomandazioni, alle autorità regolatorie di tutti i Paesi per selezionare le piante dotate di efficacia e sicurezza tali da essere utilizzate dai sistemi sanitari nazionali, in particolare nei Paesi in via di sviluppo, nei quali le medicine naturali sono spesso le uniche reperibili. Le Linee Guida del 1991 sono state aggiornate e ripubblicate nel 1996 (WHO, Technical Report Series, n. 863, WHO Ginevra). Nello stesso anno furono pubblicate anche le Linee Guida per la buona fabbricazione dei medicinali vegetali (Annex 8 of WHO Technical Report Series, n. 863, WHO Ginevra).

Le Linee Guida del 1993, sulla valutazione della sicurezza e dell'efficacia delle medicine vegetali, hanno proposto dettagliati criteri per stabilire la

qualità del materiale vegetale, per determinare la tossicità delle piante e per condurre studi farmacologici, farmacodinamici e clinici. Nel 1998 l'OMS ha adottato le Linee Guida sull'uso appropriato dei medicinali vegetali (WHO Regional Office of the Western Pacific, Manila, 1998), una rassegna sulla situazione regolatoria delle medicine vegetali nei vari Paesi del mondo (WHO/TRM/98.1, WHO Ginevra) ed ha pubblicato un importantissimo manuale per il controllo di qualità delle materie prime vegetali, aggiornato nel 2004 dalle *WHO Guidelines for assessing the safety and quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues*, che completa le specifiche di qualità fornite dalla Farmacopea Internazionale per un limitato numero di droghe e piante medicinali. Dal 1999 l'OMS ha iniziato la pubblicazione di monografie, rivolte alle autorità regolatorie e a tutti gli operatori sanitari, recanti informazioni riguardanti i saggi per i controlli di qualità, aspetti farmacologici, forme farmaceutiche, usi terapeutici e bibliografia di riferimento. Le monografie sono state raccolte nel volume 1 (1999), volume 2 (2001), volume 3 (2004).

Normativa europea

Le Linee Guida dell'OMS hanno stimolato in tutto il mondo l'impegno scientifico nel campo delle piante medicinali e nell'ambito dell'Unione Europea (UE) hanno rappresentato un qualificato punto di riferimento nel lungo cammino per l'integrazione dei farmaci di origine vegetale nei sistemi europei di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Il tentativo di armonizzare a livello europeo la normativa riguardante l'AIC dei medicinali, compresi quelli di origine vegetale, è iniziato con l'emanazione delle direttive CEE 65/65 e 75/318 e l'entrata in vigore, nel 1974, della Ph. Eur.

Nella direttiva base 65/65/CEE, all'art. 1 erano enunciate le prime definizioni di medicinale, specialità medicinale, e sostanza: al punto 3, tra le sostanze vengono prese in considerazione anche le sostanze di origine vegetale. Successivamente, la direttiva 75/318, ai fini della registrazione, già richiedeva standard differenziati per i medicinali a base vegetale. L'applicazione della direttiva 75/318/CEE, però, avrebbe comunque determinato l'eliminazione dal mercato della maggior parte dei farmaci vegetali, per l'inadempibilità pratica delle procedure richieste per l'allestimento del *dossier*, quando i medicinali da registrare sono complesse miscele di derivati vegetali.

È noto infatti che i farmaci vegetali, per la complessità e la variabilità della loro composizione chimica, presentano problemi di standardizzazione e di riproducibilità degli effetti biologici, dipendenti dalla loro stessa natura. Accanto ai vantaggi del fitocomplesso si sono subito evidenziati problemi legati alla qualità delle materie prime vegetali, in particolare la presenza dei contaminanti (aflatossine, antiparassitari, metalli pesanti, radionuclidi ecc.), impurezze che potevano non essere contemplate nelle monografie della Farmacopea Europea. Per contro moltissime droghe vegetali hanno un impiego tradizionale consolidato ed hanno dimostrato validità terapeutica anche in assenza di studi clinici specifici, pertanto per alcune formulazioni a base di droghe vegetali di uso consolidato poteva essere accettabile una procedura di autorizzazione *ad hoc*, semplificata e diversificata rispetto ai medicinali di sintesi. Ricordiamo che, per questi medicinali, il processo di armonizzazione delle procedure di AIC è stato attuato pienamente con l'istituzione della *European Medicines Evaluation Agency* (EMA), che è operativa dal 1° gennaio 1995 e garantisce l'uniformità e la qualità dei medicinali circolanti nei Paesi dell'UE.

Per quanto concerne i farmaci vegetali, in ambito comunitario si è manifestato un crescente interesse, dovuto sia all'ampia diffusione di questo tipo di medicinale, sia alla eterogeneità nei vari Paesi riguardo all'uso, requisiti tecnici, criteri di valutazione e regime di dispensazione. Tutto questo rappresentava un limite alla libera circolazione dei prodotti.

Il percorso di armonizzazione delle normative sui medicinali di origine vegetale è stato molto complesso, perché in ambito europeo alcuni Paesi, come la Germania, hanno da tempo una normativa specifica e ben articolata, mentre altri Paesi, tra i quali l'Italia, li hanno assoggettati alle norme generali sui farmaci. In sede comunitaria sono state prese da tempo numerose iniziative che nel 2004 si sono concretizzate nell'emanazione di una normativa europea specifica per le procedure di AIC dei farmaci vegetali tradizionali: la Direttiva 2004/24/CE.

Fin dal 1977, a Bruxelles, il *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) aveva istituito un gruppo di lavoro sulle specialità medicinali a base di piante che ha adottato il termine *herbal remedies* (HR) per tutti i prodotti medicinali aventi come ingredienti attivi droghe vegetali e/o preparazioni. Il gruppo di lavoro propose l'applicazione di standard semplificati alla maggior parte dei prodotti vegetali, riservando l'applicazione degli standard richiesti dalla direttiva 75/318/CEE solo a quelli dotati di rilevante attività biologica.

Nello stesso periodo anche il CPMP, allo scopo di evitare la scomparsa dal mercato europeo di migliaia di prodotti, propose di concedere un'AIC provvisoria ai prodotti che non contenessero sostanze vegetali pericolose e fossero destinati al trattamento sintomatico delle patologie minori, dispensabili senza obbligo di prescrizione medica.

Emergeva comunque sempre più la necessità di un inquadramento normativo completo e specifico per gli *herbal remedies* e di questa esigenza si rese interprete il Parlamento Europeo che, con la risoluzione del 16 ottobre 1987, auspicava, da parte della Commissione, l'elaborazione di una regolamentazione comunitaria della produzione e del consumo delle piante medicinali e dei loro preparati, conforme ai principi generali delle direttive sulle specialità medicinali. La risoluzione invitava la Commissione a favorire l'uso scientificamente documentato dei farmaci naturali, promuovendo anche la preparazione universitaria degli operatori sanitari in questo particolare settore. La stessa risoluzione auspicava tuttavia che le piante medicinali, dotate di blanda attività farmacologica, fossero inserite in un apposito elenco ed escluse dalla più rigida disciplina sulle specialità medicinali.

Nel 1989 la Commissione delle Comunità Europee, nel documento *The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, vol. III, Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use*, ha stabilito le definizioni di droghe vegetali (*vegetable drugs*), rimedi o medicinali vegetali (*herbal remedies* o *herbal medicines*), preparati da droghe vegetali (*vegetable drugs preparations*) e ha fornito le modalità di applicazione della parte 1 dell'annesso alla Direttiva 75/318/CEE, riguardo alla qualità delle materie prime e dei prodotti finiti di origine vegetale. Nelle Linee Guida, anche per gli *herbal remedies*, si richiede il controllo qualitativo e quantitativo dei componenti, la descrizione dei metodi di preparazione, il controllo degli intermedi, del prodotto finito e le prove di stabilità. Deve essere specificata anche l'origine della pianta, la droga vegetale, accertata l'eventuale presenza di contaminanti e, nel caso non fossero conosciute le sostanze responsabili dell'attività terapeutica, deve essere tipizzato il prodotto per garantirne la qualità; la produzione deve avvenire seguendo le norme di buona fabbricazione, *Good Manufacturing Practices* (GMP).

Sempre nello stesso anno la direttiva 89/341/CEE ribadiva però l'applicazione degli stessi standard di qualità, sicurezza ed efficacia previsti dalle direttive 65/65/CEE e 75/318/CEE per tutti i farmaci di origine naturale, compresi i galenici.

La volontà del legislatore comunitario pertanto era di inquadrare gli *herbal remedies* tra i medicinali, come ha confermato anche la sentenza della Corte Europea di Giustizia del 28 ottobre 1992, che afferma che un prodotto vegetale, raccomandato o descritto con attività profilattica o terapeutica, deve essere considerato un prodotto medicinale, anche se viene generalmente utilizzato in campo alimentare e non sono stati ancora dimostrati effetti terapeutici. Ancora una volta, però, non venivano risolti i problemi riguardo alle modalità di AIC, connessi con la particolare natura dei prodotti vegetali. Nel 1995 la risoluzione del Consiglio dell'Unione Europea n. 95/C 350/05 del 20 dicembre 1995 ribadiva le note considerazioni sui rischi per la salute derivanti dalla composizione e dall'utilizzazione dei medicinali fitoterapici, invitando la Commissione a studiare i problemi connessi con l'uso delle piante medicinali e delle loro preparazioni, anche in linea con le raccomandazioni dell'OMS.

Così nel 1996 la Commissione Europea ha promosso studi sul mercato dei medicinali di origine vegetale allo scopo di tutelare la salute dei consumatori a livello di produzione, distribuzione e vendita. In questa fase è stata molto importante l'attività della Ph. Eur. di revisione delle monografie di droghe vegetali e preparazioni ed anche gli studi di numerose organizzazioni nazionali e sovranazionali che si occupano di fitoterapia.

Particolarmente rilevante è stato l'apporto dell'*European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOP). L'ESCOP, costituita nel 1989, è una società alla quale fanno capo le più importanti associazioni nazionali di diversi Paesi europei che si occupano di piante medicinali e fitoterapia. L'ESCOP promuove studi nel campo delle fitomedicine di cui ha dato anche la definizione: *Prodotti medicinali contenenti come principi attivi solo piante, parti di piante o materiali vegetali o loro combinazioni sia allo stato grezzo che lavorato*, definizione che è stata poi adottata da altre organizzazioni nazionali ed internazionali.

Per favorire l'armonizzazione dei criteri di valutazione dei farmaci vegetali e l'emanazione di una normativa comune, l'ESCOP ha organizzato numerosi simposi internazionali e soprattutto ha elaborato circa sessanta monografie di piante e droghe vegetali e ha proposto l'istituzione di un sistema per la segnalazione di reazioni avverse correlate all'uso di prodotti vegetali.

Nel gennaio 1997 è stata pubblicata, a cura dell'UE, la *Notice to Applicants* (NTA), linea guida rivolta ai richiedenti per istruire il *dossier* di registrazione dei medicinali: anche in questo documento

i requisiti richiesti per i farmaci vegetali sono essenzialmente gli stessi dei farmaci di sintesi, salvo alcune informazioni aggiuntive, ad es. sull'origine della materia prima (area geografica di provenienza della droga vegetale, descrizione macroscopica e microscopica, ricerca di componenti tossici e/o adulteranti ecc.).

Era sempre più evidente, quindi, la necessità di operare una completa revisione delle procedure di registrazione dei farmaci vegetali e così, nel 1997, nell'ambito dell'EMA, è stato istituito l'*Emea's ad hoc working group on herbal medicinal products* (HMPWG), composto da esperti e rappresentanti delle più importanti organizzazioni comunitarie del settore, come l'ESCP, l'EFPIA (*European Federation Pharmaceutical Industries Association*), l'AESGP (*Association Européenne des Spécialités Grand Public*), l'EHPM (*European Herbal Products Manufactures*), nonché del Parlamento Europeo e della Ph. Eur.

Il gruppo di lavoro dal 1997 al settembre 2004 ha elaborato nuove Linee Guida rivolte sia alle ditte produttrici che alle autorità regolatorie, rispettivamente per richiedere e concedere le AIC per gli *herbal medicinal products*, stabilire specifici criteri per la valutazione dei loro requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia, che tengano conto pienamente delle peculiarità dei fitoterapici e possano facilitare l'accesso dei farmaci vegetali alla procedura europea di mutuo riconoscimento.

L'HMPWG aveva anche previsto l'elaborazione di monografie specifiche per ogni pianta e/o preparazione, al fine di valutare su base bibliografica l'efficacia e la sicurezza dei fitoterapici di uso tradizionale, ponendo così le basi per l'attuazione della direttiva 2004/24/CE.

In data 6 novembre 2001 era stata emanata la direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, recante un Codice comunitario dei medicinali per uso umano. Il Codice comunitario abroga le precedenti direttive in materia e riunisce e coordina in un unico testo, ai fini di razionalità e chiarezza, l'insieme delle disposizioni vigenti sui medicinali per uso umano, comprese quelle riguardanti l'autorizzazione all'immissione in commercio. Nell'Allegato I sono specificate le norme e i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici da applicare ai medicinali.

Il Codice comunitario però non ha recepito le numerose proposte sull'AIC dei medicinali vegetali e pertanto la normativa restava inadeguata. Solo la direttiva 2003/63/CE della Commissione ha tenuto conto della peculiarità di alcune categorie di "*medicinali particolari*", sostituendo l'allegato tec-

nico della direttiva 2001/83/CE ed ha meglio puntualizzato, al punto 4, i requisiti scientifici e tecnici che consentono di valutare la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei "**medicinali a base di erbe**".

Per i medicinali a base di erbe dettagliate informazioni devono essere fornite dal richiedente riguardo alla nomenclatura della sostanza o del preparato a base di erbe, indicando eventuali solventi di estrazione, la forma fisica, la descrizione dei componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o dei marcatori (formula molecolare, massa molecolare relativa, formula di struttura, compresa la stereochimica relativa e assoluta) e di eventuali altri componenti.

Per documentare la sezione sul fabbricante, occorre fornire nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fornitore, appaltatori compresi, di tutti i siti di produzione o impianti di cui si propone la partecipazione alla fabbricazione, alla raccolta e alle prove sulla sostanza o sul preparato a base di erbe. Il richiedente deve fornire informazioni adeguate sulla produzione e la raccolta della pianta, compresi il luogo d'origine e le condizioni di coltivazione, raccolta, essiccazione e conservazione, che notoriamente influenzano la qualità delle piante e delle droghe. Occorre poi fornire un breve riassunto dello sviluppo delle sostanze e dei preparati a base di erbe, tenendo conto delle vie di somministrazione e d'uso proposte. Se opportuno vengono discussi i risultati del confronto tra la composizione fitochimica della o delle sostanze o dei preparati a base di erbe usati nei dati bibliografici di supporto e quelle contenute come sostanze attive nel medicinale vegetale oggetto della domanda.

Devono essere fornite le specificazioni delle materie prime vegetali presenti e indicate le procedure analitiche utilizzate per le prove su di esse e le informazioni sulla convalida delle procedure analitiche.

Occorre fornire una descrizione dei lotti e dei risultati delle analisi sui lotti per la/e sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe, inclusi quelle delle sostanze presenti in farmacopea.

Infine è necessario presentare un breve riassunto che descriva lo sviluppo del medicinale a base di erbe, tenendo conto delle vie di somministrazione e d'uso proposti. Se del caso, vengono discussi i risultati del confronto tra la composizione fitochimica dei prodotti usati nei dati bibliografici di supporto e il medicinale vegetale della domanda.

Il quadro giuridico modificato dalla direttiva 2003/63/CE si dimostrava però ancora inadeguato per molti prodotti a base vegetale in uso da tempo in alcuni Paesi dell'Unione Europea, per i quali la

lunga tradizione di impiego a scopo medicinale può ridurre la necessità dell'esecuzione di nuove sperimentazioni precliniche e cliniche.

Era ormai evidente che le differenze nella regolamentazione di questi prodotti, ancora esistenti tra i singoli Stati membri, comportassero un ostacolo negli scambi nel settore dei medicinali tradizionali all'interno della Comunità, distorsioni della concorrenza tra i fabbricanti e rischi per la salute pubblica, poiché qualità, sicurezza ed efficacia non sempre erano garantite. Allo scopo di risolvere questi annosi problemi il Parlamento Europeo ed il Consiglio dell'Unione Europea hanno adottato la direttiva 2004/24/CE che istituisce una procedura di *"registrazione fondata sull'impiego tradizionale"*, da applicare ai *"medicinali vegetali tradizionali"* quando non sia possibile ottenere un'AIC semplificata ai sensi della direttiva 2001/83/CE.

I **medicinali vegetali tradizionali** sono concepiti come medicinali di automedicazione, somministrabili solo per uso orale, esterno o inalatorio, in una determinata concentrazione o posologia, per i quali è trascorso il periodo di impiego tradizionale, cioè un prodotto di analoga composizione e dosaggio è impiegato da oltre 30 anni, di cui almeno quindici nell'ambito dei Paesi dell'Unione Europea. Durante questo periodo il prodotto deve aver dimostrato di non essere nocivo nelle condizioni d'uso indicate e i suoi effetti farmacologici o la sua efficacia devono risultare verosimili in base alla composizione dichiarata e all'impiego di lunga data. L'AIC sarà rilasciata dall'autorità competente dello Stato membro interessato a richiedenti stabiliti nella Comunità Europea: in questo modo sarà più facile ispezionare i siti produttivi delle aziende a cui è stata rilasciata l'autorizzazione alla produzione.

La richiesta di AIC dovrà riportare, oltre ai dati del produttore e al riassunto delle caratteristiche del prodotto, la descrizione dei metodi di controllo usati dal produttore, i risultati delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche) comprovanti la qualità, la documentazione bibliografica o le certificazioni di esperti comprovanti il periodo di impiego tradizionale, la rassegna bibliografica dei dati inerenti la sicurezza e la relazione dell'esperto. È ammessa la presenza di vitamine e sali minerali di sicurezza ben documentata, purché la loro azione, per l'indicazione proposta, sia secondaria rispetto a quella dei componenti vegetali.

Poiché la qualità di un medicinale non è garantita dal suo impiego tradizionale, non sono concesse deroghe all'obbligo di effettuare le necessa-

rie prove chimico-fisiche, biologiche e microbiologiche e i prodotti dovranno soddisfare le norme di qualità contenute nelle monografie della Ph. Eur. o in quelle della Farmacopea di uno Stato membro. La qualità farmaceutica non sufficientemente dimostrata è causa di rifiuto della registrazione, in quanto il prodotto può risultare non adeguatamente sicuro. Saranno tenute in debito conto, per il rilascio dell'AIC, ogni autorizzazione già ottenuta dal richiedente in uno Stato membro o in un Paese terzo o eventuali decisioni di rifiuto, le cui motivazioni, per trasparenza, dovranno essere indicate nella domanda. Il periodo di impiego tradizionale del medicinale si intende soddisfatto anche se il prodotto è stato commercializzato in assenza di una specifica autorizzazione e si applica a prodotti corrispondenti in principi attivi, con analoghe indicazioni, concentrazione e posologia equivalente, somministrati per una stessa o simile via di somministrazione.

Sul fronte della tutela della sicurezza dei pazienti riteniamo che essa sia garantita anche da una corretta informazione attraverso l'etichettatura ed il foglio illustrativo.

Oltre la normativa generale presente nel Codice comunitario dei medicinali per uso umano, specifiche indicazioni sono obbligatorie per i medicinali vegetali tradizionali nell'etichetta e nel foglio illustrativo, in particolare la dicitura *"il prodotto è un medicinale vegetale d'uso tradizionale da utilizzare per una o più indicazioni specifiche fondate esclusivamente sull'impiego di lunga data"* e *"l'utilizzatore dovrebbe consultare un medico o un operatore sanitario qualificato nel caso di persistenza dei sintomi durante l'impiego del medicinale in questione o qualora insorgano effetti collaterali negativi non riportati nel foglietto illustrativo"*.

In questo modo si richiama l'attenzione dell'utilizzatore sulla necessità di attenersi alle modalità d'uso approvate e alla possibilità che insorgano reazioni indesiderate anche con medicinali di origine naturale.

Gli Stati membri potranno richiedere che l'etichettatura ed il foglietto illustrativo indichino anche il tipo di impiego tradizionale approvato, per maggiore chiarezza degli utilizzatori.

Con la direttiva 2004/24/CE presso l'EMA è stato istituito un *Comitato dei medicinali vegetali* (HMPC), incaricato di esaminare le questioni scientifiche relative ai farmaci e alle sostanze vegetali. Il Comitato è formato da un membro effettivo ed un supplente nominato da ciascuno Stato membro, per un mandato di tre anni rinnovabile, e fino ad un massimo di cinque membri esperti cooptati.

Uno dei compiti più importanti assegnati dalla direttiva 2004/24/CE allo HMPC, che dal settembre 2004 prosegue l'attività dello HMPWG, è la redazione delle monografie comunitarie per i prodotti di origine vegetale, indispensabili per l'armonizzazione dei requisiti in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali di origine vegetale. Queste monografie, importanti per le richieste di AIC semplificate basate sull'impiego ben noto e soprattutto sull'uso tradizionale, sono fondamentali nel processo di armonizzazione dello *status* dei farmaci vegetali in Europa. Il Comitato avrà anche il compito di redigere un elenco comunitario di droghe vegetali i cui requisiti consentono l'accesso all'AIC fondata sull'impiego tradizionale.

Il Comitato ha inoltre revisionato ed aggiornato numerose importantissime Linee Guida sugli aspetti più rilevanti per la qualità, efficacia e sicurezza dei medicinali vegetali, documenti consultabili nel sito www.emea.eu.int.

Nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, in data 30 aprile 2004, oltre alla direttiva 2004/24, è stata pubblicata la direttiva 2004/27/CE, che modifica la direttiva 2001/83/CE, Codice comunitario dei medicinali per uso umano. La direttiva 2004/27 include, all'art.1, una nuova, più ampia definizione di medicinale.

Medicinale è:

- a) *ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; o*
- b) *ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.*

Questa definizione fa riferimento alle sole malattie umane in quanto i medicinali veterinari sono definiti nella direttiva 2004/28/CE. La nuova definizione in primo luogo conferma l'importanza della presentazione e quindi dei caratteri estrinseci del prodotto (indicazioni, finalità d'impiego e proprietà vantate nell'etichettatura, foglietto illustrativo ed eventuale messaggio pubblicitario) ai fini del suo inquadramento normativo. Come già prevedeva la direttiva 65/65, a tutela del pubblico, se un prodotto vanta attività terapeutica deve essere sottoposto alla normativa farmaceutica per quanto riguarda la produzione, l'AIC, etichettatura e foglio illustrativo, pubblicità, commercio all'ingrosso e fornitura al pubblico, farmacovigilanza, fino alla distruzione del prodotto come rifiuto.

Una così ampia definizione di medicinale come sostanza o associazione di sostanze che può interferire con le funzioni fisiologiche o metaboliche dell'organismo, fa prevedere una possibile sovrapposizione con altre categorie merceologiche, già regolamentate dalla normativa comunitaria.

Proprio allo scopo di limitare la presenza sul mercato comunitario dei prodotti *borderline*, ancora numerosi tra quelli a base vegetale, a garanzia della salute pubblica, la direttiva 2004/27 enuncia all'art.2, c.2, il principio della prevalenza della normativa farmaceutica su quella di altri prodotti quali alimenti, integratori alimentari, biocidi o cosmetici: *"In caso di dubbio, se un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, può rientrare contemporaneamente nella definizione di "medicinale" e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa comunitaria, si applicano le disposizioni della presente direttiva"*.

Solo se un prodotto rientra chiaramente nelle definizioni di categorie già regolamentate dalla normativa comunitaria non si applica la normativa farmaceutica, sicuramente più rigorosa.

L'insieme delle disposizioni e definizioni introdotte dalle direttive 2004/24 e 2004/27 induce a concludere che ogni sostanza vegetale di cui sia documentabile un uso medicinale per un periodo prolungato debba essere inquadrata tra i medicinali e non tra gli alimenti. È prevedibile che le modifiche al Codice comunitario dei medicinali per uso umano, introdotte dalle direttive 2004/24 e 2004/27/CE, insieme alle Linee Guida e alle monografie elaborate dall'EMA, contribuiranno a sviluppare il settore dell'erboristeria medicinale e favoriranno la presenza sul mercato di un maggior numero di prodotti sicuri e di qualità più elevata. La normativa dovrà ancora essere implementata, come è previsto, per avere dei riferimenti certi nel tracciare una linea di demarcazione tra il settore alimentare e l'area medicinale; se sarà correttamente applicata scompariranno dal mercato quei prodotti non adeguatamente controllati che ancora espongono a rischi, anche gravi, la salute dei cittadini europei. In definitiva l'Unione Europea sta elaborando una normativa comunitaria che, in linea con le raccomandazioni dell'OMS, dovrebbe favorire l'uso razionale dei farmaci vegetali, che saranno caratterizzati e valutati in maniera adeguata alla loro natura. L'armonizzazione delle normative nazionali permetterà, anche per i farmaci vegetali, la libera circolazione nell'UE di un maggior numero di prodotti vegetali più sicuri, con vantaggio sia per i produttori che per la salute dei cittadini.

Precedenti iniziative legislative in alcuni Paesi dell'Unione Europea

Germania. La Germania, insieme alla Francia, è un Paese leader nel settore della fitoterapia in quanto lo studio e l'uso delle piante officinali fanno parte della tradizione e della cultura del popolo tedesco. Nel 1976 è stata emanata l'*Arzneimittelgesetz*, legge che imponeva dal 1° gennaio 1978 l'adeguamento della normativa nazionale sulla registrazione dei farmaci a quella europea. Tuttavia, per evitare che la maggior parte dei medicinali vegetali, largamente utilizzati in Germania, scomparisse dal mercato, fu concessa una proroga di 12 anni all'autorizzazione dei prodotti già in commercio. In considerazione che, dal 1° gennaio 1990, tutti i farmaci in commercio avrebbero dovuto avere i requisiti previsti dalla normativa europea, fu istituita presso il Ministero della Sanità la *Kommission E*, costituita da 24 esperti del settore naturale, medici, chimici e farmacologi, allo scopo di raccogliere e valutare la documentazione esistente sui prodotti fitoterapici ai fini di una loro registrazione e introduzione sul mercato.

Il lavoro della *Kommission E* si è concretizzato nella elaborazione di circa 300 monografie, che in Italia sono state pubblicate e commentate negli anni 1994-1996 da Rocco Longo col nome "*Le Monografie Tedesche*", raccolte in quattro volumi a fogli mobili. Ogni monografia è dedicata ad una singola droga e riporta: denominazione, costituzione, proprietà farmacologiche, farmacocinetica, tossicologia, indicazioni, controindicazioni, effetti indesiderati, interazioni con altre sostanze, posologia e modalità di impiego.

Le monografie in Germania sono state dapprima pubblicate in stesura provvisoria su diverse riviste specializzate del settore e, dopo tre mesi, con eventuali modifiche, sulla Gazzetta Ufficiale Federale (*Bundesanzeiger*), acquisendo così valore legale. Le monografie, continuamente aggiornate, rappresentano anche un utile strumento pratico, di facile consultazione, per medici, farmacisti e per tutti coloro che si interessano di fitoterapia.

Le monografie di droghe le cui indicazioni terapeutiche non sono sufficientemente documentate recano la dizione "*non essendo dimostrata l'attività della droga per le indicazioni proposte, non può esserne sostenuto l'impiego terapeutico*". Queste sono state incluse in un elenco negativo di droghe il cui uso non è consigliato, anche se non vietato. Le monografie di piante e droghe vegetali con standard qualitativi e quantitativi ben definiti,

approvate dalla *Kommission E*, sono state inserite nella Farmacopea Tedesca. Nel Formulário Nazionale tedesco sono state inserite formulazioni semplici e composte e preparazioni a base di droghe vegetali che possono essere preparate sia dal farmacista in farmacia che come galenici officinali dall'industria, con una procedura di registrazione semplificata.

Le monografie elaborate dalla *Kommission E* sono state di fondamentale importanza nella revisione dei medicinali in commercio in Germania: circa 148.000 prodotti, dei quali la metà erano *herbal remedies*. Nel 1991 solo 115 HR erano stati autorizzati come specialità medicinali, mentre circa 25.000 prodotti erano stati esentati dalla registrazione da parte del Ministero della Sanità e, in conformità all'art. 4 della direttiva CEE 65/65/CEE, potevano essere autorizzati sulla base delle monografie della *Kommission E*. Nell'agosto 1994 le Autorità Federali hanno emanato una nuova legge che stabiliva criteri più specifici riguardo agli ingredienti attivi. Dei fitoterapici in commercio poco più di 5.000 sono stati autorizzati con procedura individuale. I fitoterapici, considerati privi di rischio per l'uomo e che presentano i requisiti previsti dalle monografie della *Kommission E*, possono essere autorizzati alla vendita con una procedura standardizzata *ad hoc* e devono riportare in etichetta la dicitura "*impiegato tradizionalmente*". La Germania ha perciò anticipato la attuale normativa comunitaria.

Francia. Anche in Francia la fitoterapia ha una lunga tradizione ed i medicinali a base vegetale sono da tempo sottoposti ad una disciplina specifica. In base all'art. L. 601 del vigente *Code de la Santé Publique* (CSP) tutti i medicinali a base vegetale fabbricati industrialmente, prima della commercializzazione o anche della loro distribuzione a titolo gratuito, devono ottenere l'*autorisation de mise sur le marché* (AMM), sulla base di un *dossier* rispondente alle disposizioni degli artt. R. 5128 - R. 5136 del CSP. Per i medicinali a base di piante, il cui uso è ben noto, è sufficiente la presentazione di un *dossier* abbreviato (art. 5133 del CSP), cioè non è necessario allegare alla domanda la documentazione farmacologica e clinica.

Fin dal 1990 il *Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité* aveva pubblicato un "*Avviso ai fabbricanti*", un'estesa guida che permetteva di ottenere la registrazione semplificata per medicinali ottenuti da 174 droghe vegetali di consolidato uso tradizionale, specificate in un allegato.

Anche in Francia quindi è stato possibile, seguendo la procedura illustrata, mantenere in com-

mercio medicinali impiegati tradizionalmente per i quali non era disponibile un'adeguata documentazione scientifica. Si tratta comunque di prodotti registrati con indicazioni per l'uso codificate e la cui qualità è controllata per confronto del profilo cromatografico del prodotto finito (come indicato nelle Linee Guida europee del 1989).

I farmaci vegetali innovativi, cioè o a base di nuove droghe o risultati da nuovi impieghi terapeutici di droghe note, richiedono sempre la presentazione di un dossier completo, in linea con le direttive comunitarie generali sui medicinali.

Nel 1998, a cura del *Ministère de l'Emploi et de la Solidarité – Agence du Médicament* è stato pubblicato il volume “*Les médicaments à base de plantes*”, allo scopo di aiutare i richiedenti ad elaborare i *dossiers* per i medicinali a base di piante di uso ben noto, cioè quei *dossiers* “abbreviati”, nei quali può essere omessa la parte dei saggi farmacologici, tossicologici e clinici, ai sensi dell'art. R 5133 del CSP. Il volume è suddiviso in cinque capitoli e quattro allegati. Il capitolo I riporta le definizioni e le caratteristiche dei medicinali a base di droghe vegetali di uso ben noto, con le relative preparazioni, indicazioni terapeutiche, specificazioni richieste per l'AMM; il capitolo II, specifica la documentazione necessaria per l'allestimento del *dossier*; il capitolo III riporta le associazioni di droghe vegetali considerate razionali in Francia e i principi per associare le droghe. Altre eventuali associazioni saranno esaminate caso per caso. Il capitolo IV è dedicato ai lassativi vegetali, riporta una classificazione delle droghe lassative e delle loro possibili associazioni, posologia e condizioni di impiego. Il capitolo V riporta le categorie terapeutiche e una lista di termini per esprimere le indicazioni terapeutiche, secondo l'uso tradizionale, dei medicinali a base di piante.

I quattro allegati, Annexe I, II, III e IV, sono liste di droghe vegetali, di facile consultazione.

I: riporta circa 90 droghe vegetali con indicazioni terapeutiche e dati tossicologici; II: è una lista di indicazioni terapeutiche distinte in informazioni per i sanitari e informazioni per il pubblico; III: lista di droghe raggruppate per categoria terapeutica; IV: riporta dettagliate informazioni ai sanitari ed al pubblico sui lassativi vegetali.

Questo sistema facilita le aziende produttrici e al tempo stesso tutela i consumatori.

Molto interessante è il documento pubblicato dall'*Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Aliments* nel febbraio 2003 dal titolo “*Démarche d'évaluation de la sécurité e de l'allégation des denrées alimentaires contenant des plantes*

destinées à la consommation humaine”, che sviluppa delle argomentazioni utili per affrontare un problema molto attuale: individuare precisi parametri per distinguere i medicinali vegetali dagli integratori alimentari a base vegetale e garantire a questi ultimi una qualità non inferiore a quella richiesta per i medicinali.

Regno Unito. I prodotti a base di piante officinali nel Regno Unito sono disponibili al pubblico attraverso varie vie: le farmacie, i negozi di alimenti salutari, i supermercati e per corrispondenza.

Alcuni prodotti sono semplicemente droghe vegetali essiccate vendute sfuse, altri sono presentati come formulazioni confezionate destinate all'uso esterno o all'uso interno e possono contenere miscele di 4 o 5 droghe.

La maggior parte dei prodotti a base vegetale è commercializzata come integratori alimentari ed è sottoposta alla legislazione degli alimenti da parte del *Ministry of Agriculture, Fisheries and Foods* (MAFF). Diverse droghe vegetali e loro derivati sono registrati come specialità medicinali.

Esiste poi una categoria di prodotti di difficile collocazione in quanto, pur non essendo presentati con proprietà terapeutiche, possono possederle e nonostante ciò vengono commercializzati come alimenti: per queste loro caratteristiche vengono detti prodotti *border line*.

Le norme che regolano l'immissione in commercio dei farmaci vegetali sono le stesse dei farmaci di sintesi. Sono però escluse dalla registrazione le piante officinali di libera vendita, incluse in uno speciale elenco, che siano state sottoposte solo a trattamenti meccanici e confezionate col solo nome botanico, destinate ad essere usate entro dosaggi prestabiliti e solo per alcune vie di somministrazione. Alcune piante e droghe possono essere vendute solo dal farmacista e altre ancora dispensate dal farmacista solo con prescrizione medica. In seguito al *Medicines Act* del 1968 gli HR furono assimilati agli altri farmaci, ai fini della registrazione, ma dal settembre 1971 fu concesso un periodo di autorizzazione provvisoria (*Product licence of Right*) ai prodotti già in commercio. Lo stesso *Medicines Act* permetteva agli *Herbal practitioners* di esercitare la loro attività “paramedica” anche nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale. Con alcuni importanti documenti (MO 1977 SI 2130; MO 1983 SI 1212; MO 1984 SI 796) sono state però stabilite delle restrizioni alla vendita e alla fornitura degli HR da parte dei *practitioners*.

Tutti i medicinali, e quindi anche quelli a base vegetale, nel Regno Unito possono avere diversi

regimi di fornitura: a) solo in farmacia (*Pharmacy only*), medicinali che per motivi di sicurezza richiedono la supervisione di un farmacista; b) prodotti che richiedono la prescrizione e il controllo di un medico (*Prescription Only Medicines*); c) prodotti di libera vendita che rientrano nella *General Sale List* e possono essere venduti anche al di fuori della farmacia e nei distributori automatici. Nella *General Sale List* è inclusa anche una serie di droghe vegetali la cui sicurezza d'impiego è garantita dall'ottenimento di una *Product Licence*; le confezioni sono corredate di foglio illustrativo che dà indicazioni per un uso sintomatico.

In seguito alla revisione degli HR nel Regno Unito, per adeguamento alla direttiva 75/318, nel 1991 erano stati approvati 600 HR per i quali sicurezza ed efficacia sono stati riconosciuti sulla base della bibliografia esistente. Le autorità regolatorie furono d'accordo di accettare le attestazioni di efficacia su base bibliografica per HR destinati all'uso nelle patologie minori. In etichetta dovevano recare l'indicazione *è un rimedio vegetale tradizionale per alleviare i sintomi di ... e se i sintomi persistono consulta il tuo medico*.

L'autorità regolatoria britannica (*Licensing Authority*) considerò però non conveniente rilasciare l'autorizzazione in maniera semplificata per gli HR indicati per patologie più serie, per i quali reputò necessaria l'esecuzione di studi clinici controllati.

Dal gennaio 1995 è entrato in vigore il Regolamento 1994 SI 3144 che recepisce la legislazione europea introducendo le nuove procedure di AIC, la normativa sull'etichettatura, il foglietto illustrativo e la farmacovigilanza.

Attualmente, prima della commercializzazione, tutti i nuovi prodotti a base vegetale, registrati come medicinali, sono valutati dalla *Medicines Control Agency* per sicurezza, qualità ed efficacia, secondo la legislazione britannica ed europea.

Nel Regno Unito esiste la *British Herbal Pharmacopoeia* (BHP) che è stata revisionata e pubblicata nel 1990 e nel 1992 è stata integrata dal *British Herbal Compendium* (BHC), ripubblicato nel 1997, un manuale che fornisce dettagliate informazioni tecniche sulle piante medicinali per le quali gli standard di qualità sono definiti nella BHP. Il BHC è stato pubblicato a cura della *British Herbal Medicine Association*, fondata fin dal 1964 per promuovere lo studio e l'uso delle piante medicinali nel Regno Unito.

Il BHC è particolarmente interessante perché ogni monografia, oltre a riportare le informazioni scientifiche sulla droga (composizione chimica e aspetti farmacologici) ha una parte, *Regulatory*

Status, con riferimenti normativi sia nella legislazione inglese che di altri Paesi europei. La sezione *Regulatory Status* si riferisce all'impiego della droga in campo farmaceutico ed anche alimentare, con riferimento agli Stati Uniti ed al Consiglio d'Europa.

Ogni monografia è corredata anche da riferimenti alle altre Farmacopee e da un'ampia bibliografia e infine dalle *Regulatory guidelines from other EC countries*, informazioni su riferimenti normativi, usi, dosaggi, eventuali controindicazioni della droga in altri Paesi dell'Unione Europea.

La situazione in Italia

In Italia dal luglio 2006 è in vigore il D.L.vo 24 aprile 2006, n. 219, che attua il Codice comunitario dei medicinali per uso umano, rappresentato dalla direttiva 2001/83/CE con le modificazioni introdotte dalle citate direttive 2004/24 e 2004/27/CE.

Il D.L.vo 219/2006 riporta quindi tra le definizioni quelle di: medicinale vegetale, sostanze vegetali, preparati vegetali e medicinale vegetale tradizionale. I medicinali a base vegetale, a seconda delle caratteristiche delle materie prime vegetali, della presentazione, delle dosi, della via di somministrazione e della documentazione prodotta dal richiedente potranno accedere ad una delle procedure di AIC comunitarie. È sicuramente a garanzia dei cittadini che anche in Italia sia ormai applicabile la procedura di AIC *ad hoc* per i prodotti di uso tradizionale che saranno così inquadrati nell'area medicinale anziché in quella alimentare, dove, in applicazione del D.L.vo 169/2004, è sufficiente la notifica dell'etichetta al Ministero della Salute, basata sul principio del silenzio-assenso. I medicinali che ai fini della fornitura al pubblico saranno classificati "senza obbligo di prescrizione medica" potranno essere venduti anche al di fuori della farmacia, nelle parafarmacie e nei "corner" della grande distribuzione organizzata, con la presenza di un farmacista. È stato precisato dal D.L.vo 274/2007, che modifica il D.L.vo 219/2006, che il farmacista è responsabile della gestione e della dispensazione dei medicinali nel punto vendita, anche della loro corretta conservazione nel magazzino e della farmacovigilanza, aspetti fondamentali anche per i prodotti a base vegetale.

Nei prossimi anni dovrà essere fatta maggior chiarezza nel settore erboristico, in particolare è già previsto che il Ministero della Salute detti specifiche indicazioni volte a stabilire una linea di demarcazione tra alimenti, medicinali vegetali tradizionali e altri prodotti oggetto di direttive comunitarie.

Normative extraeuropee

Stati Uniti. Anche negli Stati Uniti, come nei Paesi europei, nel corso degli ultimi decenni si è verificato un sempre maggior interesse per i prodotti naturali di origine vegetale. La legislazione vigente negli Stati Uniti per i prodotti di origine vegetale è però attualmente inadeguata per la tutela della salute. Dal 1962, in seguito ai *Drug Amendments* al *Federal Food Drug and Cosmetic Act* del 1938, per tutti i farmaci commercializzati negli Stati Uniti doveva essere dimostrata la sicurezza e l'efficacia. Cominciò così un immane lavoro di revisione di tutti i medicinali in commercio da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) che si avvale dell'opera della *Division of Medical Sciences of the National Academy of Sciences*. Nel 1990 furono pubblicati i risultati di uno studio condotto dalla FDA sui farmaci da banco (OTC), nell'ambito del quale furono esaminati molti HR.

I risultati furono piuttosto deludenti. Per la maggior parte degli HR e delle droghe vegetali impiegate tradizionalmente non fu possibile documentare adeguatamente l'attività terapeutica o la loro sicurezza risultò insufficiente.

Anche la FDA, al pari delle autorità regolatorie europee, si trovò di fronte al problema che l'applicazione ai prodotti vegetali della legislazione sui medicinali avrebbe determinato la scomparsa dal mercato di migliaia di prodotti conosciuti ed usati tradizionalmente. Inoltre le industrie farmaceutiche avevano scarso interesse a finanziare costosi studi clinici su vecchi prodotti a base di droghe vegetali, perciò la sicurezza e l'efficacia della maggior parte degli HR rimase non dimostrata. La FDA ha mantenuto per un certo tempo una lista di sostanze "*Generally Recognized as Safe*", meglio nota come *GRAS list*. Compaiono in questo elenco circa 250 piante, principalmente usate come additivi nell'industria alimentare. Le droghe incluse nella *GRAS list* possono essere usate anche a scopo terapeutico, ma ciò non significa che la FDA le approvi per tale uso. Di conseguenza, praticamente tutti gli HR sono stati allontanati dalle farmacie e dalla supervisione del farmacista e sono finiti nei negozi di alimenti salutari e venduti come droghe, tisane, prodotti nutrizionali, integratori alimentari, etichettati solo col nome del prodotto. Sul contenitore, nel foglietto illustrativo o nelle informazioni che accompagnano il prodotto non deve apparire nessuna dichiarazione di attività terapeutica. I venditori generalmente evitano di dare informazioni sull'uso del prodotto per non incorrere nel reato di esercizio abusivo della profes-

sione medica, semmai consigliano di consultare libri e pubblicazioni di medicina naturale. L'etichettatura di un prodotto solo con il nome comune presenta alcuni seri inconvenienti, insieme alla mancanza di informazioni sull'utilizzazione. I nomi popolari delle piante sono numerosi ed anche inesatti.

L'*American Society of Pharmacognosy* ha raccomandato alla FDA che, oltre al nome scientifico della pianta, l'etichetta indichi anche la droga, e riporti tutte le informazioni utili alla sua identificazione e caratterizzazione.

Dal 1994, in seguito all'emanazione del *Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA), la maggior parte degli HR è venduta nei negozi alimentari, designata come *dietary supplements*. Secondo l'intento del legislatore il DSHEA ha garantito la disponibilità dei prodotti sul mercato fornendo ai consumatori almeno alcune informazioni sui benefici del prodotto e sulle precauzioni d'uso.

Canada. La legislazione delle piante officinali in Canada ha avuto interessanti sviluppi. Nel 1984 la *Health Branch Protection* nominò un comitato per lo studio della classificazione dei prodotti vegetali che, nel 1986, codificò una nuova classe di rimedi chiamati *Folklore medicines*. Questa include i prodotti a base di droghe vegetali di comprovata sicurezza, la cui efficacia non necessariamente deve essere dimostrata con gli stessi metodi standardizzati per gli altri farmaci. La *Health Branch Protection* stabilì che, per la registrazione di prodotti a base vegetale, potevano essere presentate referenze di lavori scientifici e informazioni attinte dalle Farmacopee. L'etichettatura segue la normativa generale sui medicinali per informare il consumatore sull'uso terapeutico del prodotto e sulla posologia.

Farmacopee e piante medicinali

È noto che, fino alla fine del XIX secolo, la preparazione dei medicinali veniva effettuata in farmacia, seguendo le indicazioni delle Farmacopee e le prescrizioni del medico. Successivamente, dall'inizio del XX secolo, i principi attivi puri di origine vegetale o di sintesi hanno sostituito i prodotti naturali, droghe vegetali e loro derivati, ed è così nata l'industria farmaceutica che ha iniziato la produzione di quasi tutti i medicinali, sotto forma di specialità.

Per seguire questa evoluzione del farmaco, anche le Farmacopee hanno rielaborato la loro impostazione trasformandosi, da raccolte di ricette e di metodi di preparazione di medicamenti, in codici di qualità delle sostanze medicamentose. Oggi con

il termine Farmacopea s'intende un rigoroso manuale tecnico, con valenza quasi sempre legale (FU), un Codice merceologico di farmaci, eccipienti, veicolanti ed additivi di uso farmaceutico, che include anche la descrizione delle metodiche analitiche. Questa trasformazione non può però essere interpretata soltanto con la produzione e diffusione delle specialità medicinali; altre motivazioni, soprattutto di carattere scientifico, devono essere prese in considerazione. Infatti oggi, con lo scopo di una sempre maggior tutela della salute pubblica, qualsiasi prodotto per uso medicinale deve possedere, come è stato già ricordato, tre requisiti fondamentali: sicurezza d'impiego (innocuità), qualità ed efficacia terapeutica.

Nel campo delle droghe vegetali, purtroppo, la difficoltà a stabilire con sicurezza, con metodi riproducibili, la composizione quali-quantitativa delle piante e dei loro derivati, le difficoltà della loro stabilizzazione, conservazione e standardizzazione, hanno allontanato questi medicinali dalle Farmacopee.

Oggi questo gap è stato superato con l'utilizzazione delle moderne tecnologie analitiche, chimiche, chimico-fisiche e spettroscopiche, con le quali è possibile riconoscere la presenza anche di ppm di sostanze chimiche, principi attivi, e di dosarle. Così, ad es., le varie tecniche cromatografiche, la risonanza magnetica nucleare, la spettrometria di massa permettono un controllo preciso sia dei prodotti originari che delle preparazioni e la loro standardizzazione accurata. Possono essere riconosciute e dosate eventuali sostanze inquinanti, tossiche o indesiderate (pesticidi, metalli pesanti ecc.). In conclusione si possono avere oggi a disposizione prodotti di elevata qualità anche in campo erboristico.

Si è quindi passati da un uso empirico ad un uso scientifico delle piante medicinali con la codifica della loro qualità. Questa situazione, insieme ad altre motivazioni, ha ridestato in tutto il mondo l'interesse per l'utilizzazione di rimedi vegetali, soprattutto per la cura di disturbi lievi e passeggeri, così le Farmacopee di questi ultimi anni hanno recepito questa tendenza e, conseguentemente, reintrodotta molte piante medicinali e droghe vegetali.

Ci sembrava necessaria questa introduzione per comprendere l'aumento, anche se talvolta contenuto, della presenza delle piante e droghe medicinali nelle ultime edizioni della nostra Farmacopea e nelle Farmacopee di altri Paesi europei ed extraeuropei.

La prima edizione della FU italiana è del 1892; in questo testo, come negli altri dell'epoca, ufficia-

li e non, sono descritte le diverse sostanze, la maggior parte di origine vegetale, usate come medicinali e le relative formulazioni insieme alle operazioni generali dell'arte farmaceutica.

L'ultima edizione della FU, quella attualmente vigente, è la dodicesima (2008), entrata in vigore il 31 marzo 2009. In questo volume, come anche nella precedente XI edizione del 2002, sono in realtà riportate poche piante medicinali e come "materie prime" (essenze, estratti), rispetto al numero di piante presenti nelle precedenti edizioni. Ciò però è facilmente spiegabile tenendo conto che nella Ph. Eur., che è testo di riferimento per tutti gli europei, sono riportate monografie di tutte le piante, droghe e derivati di uso più comune.

Infatti l'ultima edizione della Ph. Eur., la VI del 2008 ed i suoi tre supplementi, elenca circa 220 piante medicinali e loro derivati.

Nella prefazione della FU XII viene riportato che "... Per i Paesi dell'Unione Europea la "farmacopea di riferimento" è costituita dai testi in vigore della Ph. Eur. e delle eventuali farmacopee nazionali; questi ultimi sono infatti, nella UE, norme sopranazionali.

Per quanto riguarda il nostro Paese, la VI edizione della Ph. Eur. e supplementi (pubblicata e recepita in inglese e francese ed in vigore dal 1 gennaio 2008) insieme alla presente XII ed. della FU costituiscono, oggi, la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana".

Viene inoltre specificato che l'obbligo di detenzione in farmacia, sia essa ospedaliera che aperta al pubblico, è limitato alla sola FU XII. Ne consegue che il farmacista che esplica un'attività preparatoria deve provvedere alla acquisizione dei testi europei necessari per una corretta esecuzione delle preparazioni stesse.

Bibliografia essenziale

- Capasso F, Borrelli F, Castaldo S, Grandolini G (2006) Fitofarmacovigilanza. Vigilanza sulla sicurezza dei prodotti fitoterapici. Springer-Verlag Italia, Milano
- Capasso F, Grandolini G, Izzo AA (2006) Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali. Springer-Verlag Italia, Milano
- Bodeker C, Ong C, Grundy C et al (2005) WHO Global Atlas of traditional, complementary and alternative medicine. WHO Kobe Centre, Japan
- Brinckmann JA, Lindenmaier MP (2004) Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Wichtl Max (Ed), MedPharm, Stuttgart

- Foster S, Tyler VE (1998) *Tyler's Honest Herbal*. The Haworth Herbal Press, New York
- Galeffi C (1996) Le piante officinali in farmacia ed erboristeria. *Annali Pianta Officinali* 3:75-79
- Monti L (1999) Quali vie percorrere per promuovere l'impiego razionale dei farmaci vegetali. *Acta Phytother* 3:124-129
- Monti L, Tabusso G, Galante MA (1999) Farmaci vegetali: problemi scientifici e regolatori. *Acta Phytother* 1:2-10
- Nicoletti M, Salvatore G (1998) *Piante officinali e medicinali: guida alla normativa*. Studio Edizioni, Milano
- Silano M, Silano V (2006) *Prodotti di origine vegetale in medicina, alimentazione, erboristeria e cosmetica. Tecniche Nuove*, Milano
- Silvestrini B (1997) *Le Pianta officinali*. Prometeus, Milano
- Tabusso G (1999) Farmaci vegetali e implicazioni regolatorie. *Cronache farmaceutiche*, XLII, 119
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, vol. III, *Guidelines on the Quality, safety and Efficacy of Medicinal Products form Human Use* (Official Publication EC, Luxembourg 1989)
- Weiss RF (1996) *Trattato di fitoterapia*. Byokyma Editore, Ed. APORIE, Roma

Farmacognosia

Botanica, chimica e farmacologia delle piante
medicinali

Capasso, F.; Pasquale, R. de; Grandolini, G.

2011, XXII, 489 pagg., Softcover

ISBN: 978-88-470-1651-4