



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

## **GRUPPO DI LAVORO DI FARMACOGNOSIA**

### **LINEE GUIDA PER L'UTILIZZO DI PRODOTTI DI ORIGINE VEGETALE NELLA SPERIMENTAZIONE PRECLINICA E CLINICA**

**Approvate dal Consiglio Direttivo della SIF**

## PREMESSA

La ricerca farmacologica condotta con prodotti di origine vegetale deve tenere conto che il risultato ottenuto nei saggi preclinici e clinici è la sintesi di effetti biologici diversi esercitati dalle singole sostanze presenti nel fitocomplesso (singolarmente, in sinergia o in antagonismo) sui bersagli molecolari diversi. Quindi i risultati della ricerca dipendono fortemente dalla composizione chimica del fitocomplesso usato nell'esperimento. Per sua natura la composizione chimica cambia **quali- e quantitativamente** in funzione di vari fattori: origine della materia prima vegetale (specie vegetale e organo della pianta usato, habitat della pianta, tempo di raccolta, ecc.), e metodi di preparazione ed estrazione della droga, per citarne solo alcuni. Anche quando un prodotto vegetale è standardizzato sul contenuto di un principio attivo o di una sostanza marcatrice, la diversa concentrazione degli altri costituenti può generare differenze nella risposta biologica. Inoltre, affinché il materiale vegetale o un suo preparato utilizzato nella sperimentazione abbia i necessari requisiti di affidabilità e accettabilità, deve rispondere ai criteri di qualità, descritti nella Farmacopea Ufficiale o in altri testi accreditati. Lo sperimentatore deve assicurarsi della qualità del materiale utilizzato chiedendone certificazione al fornitore o effettuando verifiche sperimentali.

## LINEE GUIDA

Queste linee guida intendono fornire al ricercatore le indicazioni sui requisiti che deve avere il materiale vegetale o un suo derivato/preparato quando usato per gli esperimenti, affinché i risultati siano significativi, attendibili, riproducibili, e riconducibili ad un prodotto definibile per origine e composizione.

Premesso che la tipologia di prodotti di origine vegetale potenzialmente oggetto della sperimentazione è molto varia per i motivi sopra descritti, vengono definiti di seguito dei criteri, alcuni dei quali, che possiamo definire generali, si applicano alla gran parte dei prodotti usati nella sperimentazione, e altri, più specifici per determinati tipi di prodotti.

### 1. Criteri generali

#### a) Descrizione del materiale vegetale

Per definire il materiale vegetale usato nella sperimentazione i nomi comuni delle piante debbono essere evitati perchè possono generare confusione. Possono essere utilizzati solo quando ufficialmente accettati e riportati nelle Farmacopee. Quindi per definire il materiale vegetale è di rigore l'uso del binomio latino (genere, specie), varietà, autore, famiglia e parte della pianta utilizzata. Si chiede inoltre di indicare: modalità di autenticazione, metodo di preparazione della droga e suo stato (es. ridotta in polvere, fresca, secca), condizioni di essiccazione e conservazione. Deve essere conservato un campione del materiale con i dettagli relativi a quanto sopra e le indicazioni di origine geografica, tempo di raccolta, metodo di conservazione, nome del responsabile dell'autenticazione, ed eventualmente numero di lotto.

#### b) Descrizione dell'estratto

Se la sperimentazione viene effettuata su un estratto, deve essere indicato il metodo di estrazione (macerazione, percolazione, ecc.), il tipo di solvente usato, il rapporto di estrazione (peso droga vs volume solvente), il tempo e la temperatura di estrazione, e la resa di estrazione.

Sull'estratto ottenuto si richiede il profilo chimico come "fingerprint" mediante analisi cromatografica (cromatografia ad alta pressione, HPLC-DAD e/o HPLC-MS, cromatografia su strato sottile ad alta prestazione, HPTLC), o altre metodologie analitiche opportune in funzione

della classe chimica dei composti presenti. La descrizione della procedura analitica quali-quantitativa utilizzata deve essere riportata.

L'estratto deve essere titolato. A tal fine, in caso di estratto contenente composti con riconosciuta attività terapeutica o marcatori farmacologici noti (sostanze dotate di attività farmacologica ma non responsabili in via esclusiva degli effetti terapeutici), è richiesta l'analisi del loro contenuto, descrivendo: formula molecolare, massa molecolare relativa, formula di struttura (inclusa la stereochimica relativa e assoluta); le procedure analitiche utilizzate devono essere riportate.

Per estratti in cui non sono noti i costituenti attivi o i marcatori farmacologici, è richiesto l'utilizzo di altri marcatori per l'identificazione e quantificazione dei composti presenti; la scelta dei marcatori usati deve essere giustificata.

## 2. Criteri specifici

**a)** Se il materiale vegetale è costituito da una **miscela di droghe** si richiede la composizione, la percentuale dei singoli componenti nonché la loro descrizione.

**b)** In caso di **materiale vegetale che abbia subito un qualsiasi processo di manipolazione** (es. droghe della medicina tradizionale cinese "processed", estratti arricchiti in uno dei componenti, ecc.) si richiedono: il nome del prodotto che ha subito trattamento, il tipo di procedura utilizzata, il nome del produttore, il numero di lotto, quando possibile il recupero dopo trattamento (rapporto tra peso di prodotto finito e peso del prodotto di partenza), il profilo chimico, il contenuto in componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o marcatori.

**c)** In caso di **prodotto con un nome commerciale** (salutistico/terapeutico) si richiedono: il nome commerciale, il nome del produttore/fornitore, il numero di lotto, la composizione riguardo il materiale vegetale utilizzato, il contenuto in componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o marcatori.

Nella tabella che segue sono riassunti in modo schematico i requisiti sopra descritti.

Materiale vegetale	<p>Classificazione della pianta mediante binomio latino, authorship botanica, famiglia, parte utilizzata (droga vegetale)</p> <p>Autenticazione della droga (chi e come) e voucher, numero di lotto della droga</p> <p>In caso di droghe vegetali miscelate: composizione percentuale dei singoli componenti con relativa descrizione</p>
Estratto	<p>Metodo di estrazione, solvente usato e rapporto di estrazione, tempo e temperatura di estrazione, recupero di estrazione</p> <p>Profilo chimico e/o fingerprint dell'estratto mediante descrizione della procedura analitica quali-quantitativa</p> <p>Metodo di titolazione e contenuto in principi (costituenti attivi o marcatori).</p>
Materiale vegetale sottoposto a trattamento	<p>Nome del prodotto trattato, tipo di procedura utilizzata, nome del produttore, numero di lotto, recupero dopo trattamento, profilo chimico, contenuto in componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o marcatori.</p>

Prodotto con nome commerciale	Nome del prodotto, nome del produttore, numero di lotto, composizione, contenuto in componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o marcatori.
-------------------------------	---

Per approfondimenti sul controllo di qualità delle droghe vegetali e loro derivati e su altri aspetti inerenti la sperimentazione preclinica e clinica con prodotti di origine vegetale, si rimanda alle seguenti pubblicazioni, oltre che alle Farmacopee.

-Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006 - Supplemento Ordinario n. 153.

-European Medicines Agency (2008): Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products.

-European Medicines Agency (2011): Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products.

- Monografie EMA <http://www.ema.europa.eu>

- WHO monographs on selected medicinal plants. World Health Organization Geneva.