



## DISCURS

LLEGIT EN L'ACTE D'INGRÉS  
DE L'ACADÈMIC NUMERARI

MOLT IL·LUSTRE DR. SALVADOR CAÑIGUERÀ I FOLCARÀ  
CELEBRAT EL DIA 14 D'OCTUBRE DE 2013

## DISCURS DE CONTESTACIÓ

A CÀRREC DE L'ACADÈMIC NUMERARI EMÈRIT  
MOLT IL·LUSTRE SR. DR. JOSEP IGLESIAS I ANGLÉS



**Medicaments a base de plantes:  
el repte de la qualitat i la Farmacopea  
com a eina per a assolir-la**

**DISCURS**

Ilegit en l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Numerari  
Molt Il·lustre Dr. Salvador Cañigüeral Folcarà  
celebrat el dia 14 d'Octubre de 2013

**DISCURS DE CONTESTACIÓ**

a càrrec de l'Acadèmic Numerari Emèrit  
Molt Il·lustre Sr. Dr. Josep Iglesias Anglés

*L'Acadèmia no es fa solidària  
de les opinions que s'exposen  
en les publicacions de les que  
és responsable l'autor.*

ISBN: 978-84-695-8757-7

ISBN: 84-695-8757-9

Cita Publicaciones y Documentación, S.L.  
C/ Na Jordana, 11  
46240-Carlet (València)

## Agraïments

Excel·lentíssim Senyor President

Molt il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics

Amics

Senyores i Senyors

El reconeixement que aquest acte representa cap a la tasca professional que he desenvolupat des de fa més de 30 anys i per el qual em sento altament honorat, alhora que emocionat, mereix primer de tot unes paraules d'agraïment cap a aquelles persones que han estat al meu costat en el desenvolupament tant professional com personal. En primer lloc, com és lògic, cap a totes les senyores i senyors acadèmics que amb la seva benevolència han fet possible que aquesta Reial corporació m'aculli en el seu sí com a acadèmic numerari. I molt especialment als signants de la proposta de la meva candidatura, els doctors Miquel Ylla-Català Genís, Josep Maria Ventura Ferrero i Jordi de Bolós Capdevila. Em correspon la medalla número 18, que tant dignament han ocupat els Molt Il·lustres. Drs. Josep Sèculi Brillas, al Cel sigui, i Àngel Làzaro Porta, ambdós veterinaris amb una destacada trajectòria científica i professional, preocupats per l'ús racional dels medicaments en Veterinària. Faré els possibles per a estar a l'alçada de l'encomiable tasca que els meus predecessors han portat a terme.

A l'any 1980, encara estudiant de la Llicenciatura de Farmàcia, vaig entrar com alumne intern a la que ara és la Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia de la Facultat de Farmàcia de Barcelona. Allà m'hi van acollir els Drs. Josep Iglesias Anglès i Tomàs Adzet Porredon, amb qui he compartit molts anys d'activitats docents i investigadores. Especialment al Dr. Josep Iglesias, que va ser director de la meva tesina i després de la meva tesi, vull agrair-li la confiança i amistat que sempre m'ha dispensat i que hagi acceptat fer el discurs de contestació en aquest acte. Part de la meva formació l'he adquirit al costat del Prof. Kurt Hostettmann, a la Universitat de Lausanne (Suïssa), i del Prof. Gerhard Franz, a la Universitat de Regensburg (Alemanya). A ells els vull agrair els seus ensenyaments i la seva amistat.

El treball de recerca que he pogut desenvolupar durant la meva vida universitària, no hauria estat possible sense l'ajut de moltes de les persones que ja he citat; però també

---

sense un bon nombre de col·laboradors, del nostre país o vinguts d'arreu, els quals, a través dels seus treballs de doctorat, tesines, màsters, etc., hi han participat decisivament. Per a tots ells també, doncs, vull manifestar el meu reconeixement, però especialment per aquells que han compartit mes anys d'activitat universitària amb mi: la meua esposa, Dra. Roser Vila, la Dra. Ester Risco, el Dr. Francesc Pérez-García i la Dra. Blanca Freixa.

Bona part d'aquests treballs s'han desenvolupat en col·laboració amb investigadors d'altres universitats, a tots els quals vull fer palès la meua gratitud, especialment als professors Arnaldo Bandoni (*Universidad de Buenos Aires, Argentina*), Armando Cáceres (*Universidad de San Carlos, Guatemala*), Joseph Casanova i Felix Tomi (*Université de Corse, França*), José Francisco Ciccio (*Universidad de Costa Rica*), Eduardo Dellacassa (*Universidad de la República, Uruguai*), Esteban Ferro (*Universidad Nacional de Asunción, Paraguai*), Mahabir P. Gupta (*Universidad de Panamá*), Segundo Rios i Vanessa Martínez-Francés (*Universitat d'Alacant*) i Ligia Salgueiro (*Universidade de Coimbra, Portugal*). La relació amb molts d'ells s'ha iniciat i mantingut a través del Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED), al qual considero just expressar també el meu reconeixement.

Es just agrair aquí també les fonts de finançament de la nostra recerca. Aquesta ha estat possible, en part, gràcies a projectes i accions tant de la Generalitat de Catalunya i la Unió Europea com de diverses entitats públiques i privades de l'Estat Espanyol. Però molt especialment gràcies a la col·laboració amb nombroses empreses, principalment del nostre país, però també d'Alemanya, Brasil, Mèxic o Suïssa.

En la meua activitat com a investigador i docent, sempre m'ha preocupat l'adequació de les accions als objectius, sigui al desenvolupament i millora dels medicaments o a la formació de farmacèutics amb millors aptituds per al seu exercici professional. Aquesta visió, l'interès i utilitat de la qual he anat reafirmant amb el temps, probablement doni resultats menys vistosos acadèmicament però que repercuteixen positivament en la generació i millora de productes i empreses, així com en les capacitats dels nostres professionals de la salut.

Per una part, aquesta actitud m'ha portat a desenvolupar activitats de recerca en l'àmbit del control de qualitat i a col·laborar amb empreses i amb l'administració sanitària, a través de les Farmacopees Espanyola i Europea. D'aquí en surt la motivació del tema del present discurs.

Per una altra part, m'ha portat a procurar millorar la informació i formació dels professionals de la salut en relació amb els productes a base de plantes medicinals, sobretot mitjançant cursos, publicacions i l'aprofitament de les noves tecnologies d'informació i comunicació. En aquest àmbit de la meua actuació, vull deixar ben palès el meu agraïment al Dr. Bernat Vanaclocha Vanaclocha amb qui he establert una estreta i perdurable col·laboració, esdevinguda una forta amistat, que ha donat nombrosos fruits en benefici de la Fitoteràpia.

---

Està clar que en aquest capítol d'agraïments queden encara per esmentar aquelles persones que ocupen un lloc més especial. Entre elles, estan els meus pares i germans, que sempre m'han donat suport. Als meus pares, els vull agrair no només el seu gran esforç i dedicació, sinó també els valors personals i familiars que ens han procurat transmetre.

Com sempre, queden pel final aquelles persones que més estimem i sense les quals ni fórem el que som ni ens resultaria tan fàcil de trobar el sentit de la vida. Amb la meva esposa Roser compartim un bon nombre d'inquietuds professionals i, sobretot, un projecte de vida en comú, al qual ella i les nostres filles Núria i Roser donen plenitud. Totes tres s'han hagut d'acostumar a que la meua dedicació a la família no sigui la que es mereixen i a tenir un marit/pare compartit amb la Universitat, la Farmàcia, la recerca, la docència, etc. Sempre he tingut, però, el seu suport i ajut, i la seva comprensió. Per això, més que amb ningú altre, vull compartir amb elles la joia d'aquest acte.

Després d'aquest capítol de reconeixements que, per llarg que pugui semblar, segur que no recull totes les persones que mereixen ser-hi, fet pel qual demano disculpes anticipadament, permetin-me, ara, passar a la lectura d'un resum del discurs que he preparat. El text complet, que inclou també diverses taules i figures, el tindran a la seva disposició a la versió impresa.

Salvador Cañiguerol Folcarà





---

# Medicaments a base de plantes: el repte de la qualitat i la Farmacopea com a eina per a assolir-la

## Introducció

Des de temps prehistòrics, la natura ha estat la principal font de remeis que l'home ha usat per atendre les seves necessitats terapèutiques i de manteniment de la salut. Això encara és així en les darreres dècades. Basat principalment en dades de la Food and Drug Administration (FDA) referides a noves entitats químiques aprovades com a fàrmacs entre 1982 i 2010, Newman i Cragg (2012) indiquen que, d'un total de 1355, un 50% provenen directament o indirecta de fonts naturals, ja sigui perquè són molècules naturals o derivats semisintètics de les mateixes, o perquè les seves estructures són mimètiques de naturals i/o contenen un farmacòfor originari d'un producte natural.

A més dels medicaments preparats amb aquestes entitats químiques, tant als Estats Units (EUA) com a altres països, s'utilitzen amb finalitats preventives i terapèutiques nombrosos productes a base de drogues vegetals i productes extractius obtinguts de les mateixes. Als EUA, aquests preparats només excepcionalment es comercialitzen en forma de medicament: recentment, només se n'han aprovat dos, un extracte de te verd (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) per a berrugues genitals i perianals, al 2006, i un preparat obtingut a partir de la *sangre de drago* (làtex de *Croton lechleri* Müll.Arg.) per a les diarrees en pacients amb SIDA, a finals del 2012 (FDA, 2012). La Unió Europea (UE), però, disposa d'una legislació harmonitzada i ben desenvolupada sobre medicaments a base de plantes, que facilita el desenvolupament i comercialització de medicaments en aquest àmbit.

Segons la reglamentació de la UE (Directiva 2004/24/CE), els *medicaments a base de plantes* (MP) són medicaments que contenen com a ingredients actius exclusivament substàncies vegetals (drogues vegetals, d'acord amb la nomenclatura de la Farmacopea Europea) o preparats vegetals (anomenats preparats a base de drogues vegetals a la Farmacopea Europea) o barreges dels mateixos (EDQM, 2013).

Els *preparats a base de drogues vegetals* són preparats homogenis que s'obtenen some- tent les drogues vegetals a tractaments com extracció, destil·lació, premsat, fraccionament, purificació, concentració o fermentació. Hi queden inclosos, per exemple, drogues vegetals triturades o polvoritzades, tintures i altres tipus d'extractes (fluids, tous, secs), olis essencials, sucus obtinguts per expressió així com exsudats tractats. (EDQM, 2013).

La Directiva 2004/24/CE, també estableix un tipus de medicaments denominats *medicaments tradicionals a base de plantes* (MTP), que són aquells MP que compleixen alguns requeriments específics, entre els quals es troben: administració exclusivament per via oral, externa o inhalació; ser concebuts per un ús sense necessitat de control per un facultatiu mèdic, indicació apropiada exclusivament per ús tradicional, i demostració d'un

ús farmacològic durant un període mínim de 30 anys, dels quals al menys 15 a la UE. Aquests medicaments poden contenir també vitamines i minerals.

Com ja indicàvem en el nostre discurs d'ingrés com a acadèmic corresponent d'aquesta docta institució (Cañigueral, 2002) i ho hem exposat en altres ocasions (Cañigueral *et al.*, 2008; Cañigueral, 2009), per al desenvolupament racional de la Fitoteràpia, entès com aquell que pretén aconseguir un ús apropiat dels preparats a base de plantes en terapèutica, cal posar a disposició dels professionals de la salut eines d'informació rigoroses i fiables, oportunitats de formació tant en els estudis de grau com de postgrau i formació continuada i disposar de productes que tinguin garantides la qualitat, la seguretat i l'eficàcia. Els medicaments a base de plantes reuneixen aquestes condicions.

Efectivament, tant els MP com els MTP han de demostrar qualitat, seguretat, així com un nivell d'evidència de l'eficàcia adequat a la indicació reivindicada. Per aquests tipus de medicament, l'Agència Europea del Medicament (EMA, *European Medicines Agency*) admet que el dossier de registre, en determinades circumstàncies, pugui ser bibliogràfic o simplificat pel que fa a la informació preclínica i clínica sobre eficàcia i seguretat. Per exemple, en el cas de preparats vegetals amb un ús mèdic ben establert o amb un ús tradicional ben documentat. En aquest sentit, les monografies de seguretat i eficàcia de drogues vegetals i els seus preparats que des del 1996 ha anat publicant ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) han representat una aportació de gran valor i utilitat, tant per als laboratoris comercialitzadors com per als professionals de la salut (ES COP, 2003 i 2009). També, la Organització Mundial de la Salut (OMS) ha publicat 117 monografies amb informació sobre eficàcia, seguretat i qualitat (WHO, 1999, 2002, 2007 i 2009) i l'*American Herbal Pharmacopoeia*, una trentena. Finalment, la mateixa EMA està publicant monografies comunitàries de drogues vegetals, elaborades pel seu Comitè de Medicaments a base de plantes (HMPC, *Herbal Medicinal Products Committee*), on s'estableix clarament les indicacions que la EMA accepta per a cada preparat de les mateixes.

Pel que fa a la qualitat, la Directiva 2004/24/CE estableix que aquesta és independent del possible ús tradicional del medicament a base de plantes i que, en conseqüència, no s'han de fer excepcions pel que fa a les proves fisicoquímiques, biològiques i microbiològiques necessàries per a demostrar-la. Els productes han de complir els requisits de qualitat de les monografies pertinents de la Farmacopea Europea o els relatius a la farmacopea d'un Estat membre determinat.

La importància de la qualitat, la seguretat i l'eficàcia com a factors clau a tenir en compte en el desenvolupament de medicaments a base de plantes, la vàrem revisar a Cañigueral *et al.* (2008). La qualitat, precisament, és imprescindible per a garantir la reproductibilitat lot a lot de la seguretat i eficàcia (Bauer, 1998; Bauer i Tittel, 1996; Busse, 2000; Franz i Vlietinck, 2001). Les plantes, les drogues vegetals i els preparats que se n'obtenen tenen unes particularitats que fan que existeixin una sèrie de factors que poden comprometre la qualitat. Aquestes dificultats, però, són superables si la qualitat es pren com un objectiu des de les primeres etapes del procés de desenvolupament del medicament.

En el present treball volem revisar, precisament, quines són les principals dificultats lligades a la qualitat dels medicaments a base de plantes, com es poden superar i com la Farmacopea Europea, a Espanya dins de la *Real Farmacopea Española*, contribueix a l'establiment i manteniment d'alts nivells de qualitat d'aquests medicaments a la UE.

### El repte de la qualitat

Bona part del desenvolupament de nous medicaments està dedicat a molècules pures obtingudes per síntesi o mitjançant l'aïllament i purificació a partir de fonts naturals. En canvi, els ingredients actius dels medicaments a base de plantes són preparats constituïts per barreges complexes de molècules, com drogues vegetals i preparats a base de drogues vegetals obtinguts, generalment, per extracció amb dissolvents (extractes) o destil·lació (olis essencials). A més, en alguns casos, els principis actius de les drogues vegetals no han estat identificats o només ho estan parcialment. Això fa que el control de qualitat de MP i MTP sigui més difícil que en el cas dels fàrmacs sintètics.

**Taula 1**

Dificultats associades a la definició i manteniment de la qualitat en els medicaments a base de plantes (Cañigueral *et al.*, 2008).

1.	Variabilitat dels materials biològics (biodiversitat, quimiotipus, etc.).
2.	Influència dels processos de recol·lecció i tractament post-collita (assecat, magatzematge, etc.).
3.	Complexitat de la composició de les drogues i preparats vegetals.
4.	Constituents actius a vegades desconeguts o només parcialment coneguts.
5.	Procés d'extracció.
6.	Possibles contaminacions (adulteracions, metalls pesants, pesticides, etc.).

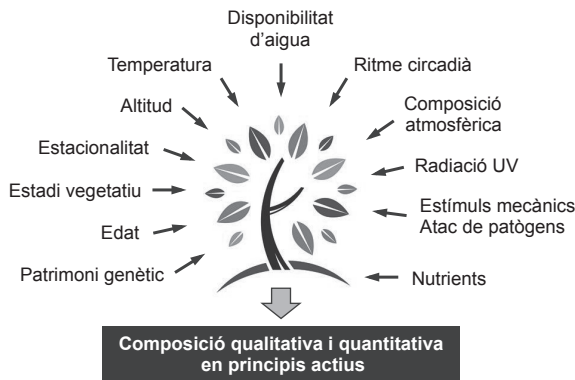
Altres factors, com la variabilitat inherent als materials biològics o la influència dels processos de producció (recol·lecció, tractaments post-collita, extracció) poden tenir una repercussió important en la qualitat del producte final. Per això, la qualitat només es pot aconseguir si es pren com un objectiu des de les primeres etapes del procés de desenvolupament del medicament. A la **Taula 1** es resumeixen les principals dificultats vinculades a la definició i manteniment de la qualitat en el desenvolupament dels medicaments a base de plantes (Cañigueral *et al.*, 2008). Aquestes dificultats seran analitzades en els següents apartats.

### Variabilitat dels materials biològics

Les drogues vegetals són materials biològics amb una inherent variabilitat i diversitat química. El coneixement d'aquesta variabilitat farà possible disposar de material vegetal adequadament seleccionat, optimitzar els tractaments agronòmics i escollir les millors

condicions per a la recol·lecció. Això és necessari per a obtenir drogues vegetals amb una qualitat elevada i homogeneïa, i mantenir-la lot a lot.

Les diferències de composició que es poden observar per a una determinada espècie i droga vegetal, poden ser tant qualitatives com quantitatives. Els factors que intervenen poden dividir-se en extrínsecs (per exemple, relacionats amb el sòl, clima, ubicació geogràfica, estacionalitat, ritme circadiari, etc.) i intrínsecs (edat, estadi vegetatiu, patrimoni genètic, etc.). Bona part d'aquests factors han estat revisats per Gobbo-Neto i Lopes (2007), així com per Salgueiro *et al.* (2010). La **Figura 1** els resumeix.



**Figura 1**

Principals factors extrínsecs i intrínsecs que poden afectar la composició qualitativa i quantitativa d'una droga vegetal.

### - Factors extrínsecs

Recol·lectar la droga en el moment adequat constitueix un factor clau per a la qualitat, ja que el contingut de principis actius pot estar sotmès tant a variacions estacionals com a variacions circadiàries.

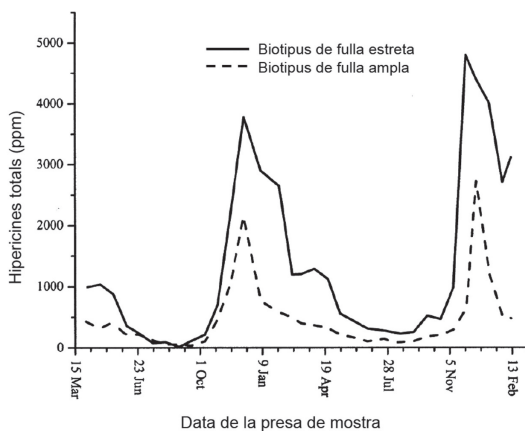
S'ha vist que les **variacions estacionals** poden afectar la major part de grups de metabòlits secundaris: iridoïdes, lactones sesquiterpèniques, olis essencials, saponines, àcids fenòls, cumarines, flavonoides, tanins, alcaloides, heteròsids cianogenètics, glucosinolats, etc. (Gobbo-Neto i Lopes, 2007).

Així, per exemple, segons Southwell i Bourke (2001), les concentracions d'hipericines totals (hipericina i pseudohipericina) a la summitat d'hipèric (*Hypericum perforatum* L.), emprada en el tractament de depressions lleus i moderades, varia des d'uns 100 ppm a l'hivern fins a més de 300 ppm a l'estiu, màxim que en un dels dos biotipus investigats arriba als 500 ppm (sempre respecte a material vegetal dessecat) (**Figura 2**).

També en el cas dels ginsenòsids, grup de saponines triterpèniques, la majoria d'elles derivades del nucli del dammarà, que es consideren els principals compostos actius de l'arrel de ginseng (*Panax ginseng* CA Meyer), s'ha trobat que el seu contingut augmenta a l'estiu (Kim *et al.*, 1981).

Figura 2

Variacions estacionals (experiment realitzat a Austràlia) del contingut d'hipericines totals (hipericina i pseudohipericina) a la summitat d'hipèric (Southwell i Bourke, 2001).



En el cas de l'arrel de valeriana (*Valeriana officinalis* L.), en un estudi realitzat entre 1989 i 1993, Bos *et al.*, (1998) van observar que, independentment d'importants variacions d'any en any, el contingut màxim d'oli essencial a l'arrel es trobava al setembre, situant-se entre un 1,2% i un 2,1% (v/p) respecte a pes sec. Durant els períodes vegetatius investigats, la composició de l'oli essencial es va mantenir més o menys constant. Pel que fa a l'àcid valerènic i derivats, i als valepotriats, van assolir el seu màxim al febrer-març, amb continguts del 0,7 al 0,9% i de l'1,1 a l'1,4%, respecte a pes sec, respectivament.

Existeixen prou estudis que demostren la importància del ritme circadiari en el contingut de diferents grups de metabòlits secundaris, com olis essencials, iridoïdes, alcaloïdes, heteròsids cianogenètics i glucosinolats (Gobbo-Neto i Lopes, 2007). Així, per exemple, el contingut d'eugenol a l'oli essencial d'*Ocimum gratissimum* L. (quimiotipus eugenol) varia des d'un 98% a les 12:00 h fins a un 11% a les 17:00 h, demostrant la importància de la llum solar en la producció d'eugenol (De Vasconcelos Silva *et al.*, 1999).

El clima pot condicionar paràmetres com la temperatura i la disponibilitat hídrica. Les plantes, generalment, són capaces de sobreviure en un ampli rang de temperatures. Però, el seu desenvolupament i, per tant, la producció de principis actius es poden veure afectats pels marges entre els que varien aquestes temperatures al llarg del dia, el mes o l'any. Malgrat això, potser perquè la temperatura és generalment una conseqüència d'altres factors com l'altitud i l'estacionalitat, no hi ha molts estudis sobre la seva influència aïllada en la producció de metabòlits secundaris (Gobbo-Neto i Lopes, 2007).

Un exemple interessant està en la producció d'artemisinina a *Artemisia annua* L. L'artemisinina és una lactona sesquiterpènica amb un endoperòxid que s'obté de les fulles d'aquesta espècie. Té activitat antimalàrica enfront de *Plasmodium falciparum* i *P. vivax*, incloent soques multiresistents a altres fàrmacs. Després d'un estrès metabòlic

causat per una gelada, es va produir un augment d'un 58% en els continguts d'artemisinina, concomitant amb una disminució de l'àcid dihidroartemisinínic, el seu precursor biosintètic (Wallart *et al.*, 2000).

La **disponibilitat d'aigua** està relacionada amb l'índex pluviomètric anual, la distribució de pluges al llarg de l'any, el seu efecte en la humitat ambiental, així com la capacitat d'absorció d'aigua del sol. S'han observat tant correlacions positives de l'índex pluviomètric amb la producció de metabòlits secundaris (per exemple, en algunes saponines de *Phytolacca dodecandra* L'Hér.) com negatives (com en el cas d'alguns components de l'oli essencial de *Santolina rosmarinifolia* L.) (Gobbo-Neto i Lopes, 2007).

En el cas de l'hipèric (*Hypericum perforatum* L.), Gray *et al.* (2003) van demostrar que les plantes sotmeses a estrès hídric mostraven un increment del contingut d'hipericines, flavonoides (rutòsid, hiperòsid, isoquercitrina, quercitrina i quercetina) i àcid clorogènic a les flors, al mateix temps que s'observava una disminució de la concentració d'hiperforina i adhiperforina, per comparació amb les plantes control, ben hidratades.

L'**altitud i la radiació UV**, que no sempre es poden deslligar l'una de l'altra, també poden influir el contingut de principis actius. En particular, s'ha observat una correlació positiva del contingut de flavonoides tant amb l'altitud com amb l'augment de la radiació UV. Aquest fet es pot relacionar amb la capacitat d'aquests compostos d'actuar com a pantalla protectora enfront de radiacions UV B, sense alterar l'aprofitament per part de la planta de les radiacions fotosintèticament actives. Aquesta correlació positiva amb la radiació UV també s'ha observat amb altres polifenols, com tanins i antocianòsids. Altres compostos no fenòlics, com per exemple els iridoïdes, es poden veure afectats per l'altitud: així, Darrow i Bowers (1997) van trobar que el contingut en catapol (iridoïde heterosídic) de les fulles i tiges florals de *Plantago lanceolata* L. era significativament més alt en plantes recol·lectades a altituds d'uns 2300 m que a 1600 m.

Pel que fa a la **composició atmosfèrica**, la concentració de CO<sub>2</sub> pot afavorir la producció de biomassa així com d'alguns metabòlits secundaris. Així, Peñuelas i Llusà (1997) demostraren que concentracions supra-atmosfèriques de CO<sub>2</sub> afavorien el creixement del romaní (*Rosmarinus officinalis* L.) i produïa un lleuger increment en la producció de terpens volàtils amb diferències màximes que assolien el 53% i el 36%, respectivament. Un altre exemple el tenim en la didalera llanada (*Digitalis lanata* L.), que cultivada en una atmosfera enriquida en CO<sub>2</sub> (1000 ppm) va produir el doble de biomassa amb una concentració de digoxina 1,75 vegades superior que en atmosfera normal (Stuhlfauth i Fock, 1990). En canvi, Fajer *et al.* (1992) van trobar que la producció d'iridoïdes a *Plantago lanceolata* L. era igual o menor en atmosfera enriquida en CO<sub>2</sub> que en atmosfera normal.

Alguns autors també assenyalen que el metabolisme secundari pot ser sensible a alguns **estímul mecànics**, com ferides i danys causats per herbívors o l'**atac de patògens**, de manera que provoquen una resposta bioquímica destinada a reduir l'acceptabilitat de l'òrgan o de tot l'organisme en cas de nous atacs. Finalment, els

**nutrients** del sol poden influir en el desenvolupament i el metabolisme de la planta. La producció global de metabòlits nitrogenats (alcaloides, heteròsids cianogenètics, etc.) normalment augmenta amb una major disponibilitat de nitrogen al sol, alhora que aquesta està correlacionada amb una disminució de metabòlits fenòlics. En general, l'estrès nutricional fa augmentar la producció de metabòlits secundaris, excepte quan hi ha deficiència de nitrogen o sofre, situació en la qual disminueix la producció de metabòlits que continguin aquests elements. (Gobbo-Neto i Lopes, 2007).

#### - Factors intrínsecs

Diversos factors inherents a la pròpia planta, i sovint al seu **patrimoni genètic**, tenen una influència cabdal en la seva composició quali-quantitativa i, per tant, el contingut de principis actius es pot veure notablement afectat.

Un dels més destacables és el polimorfisme químic que fa que, dins d'un mateix tàxon existeixin **quimiotipus** o races químiques. Aquests es defineixen com a grups o poblacions d'individus amb un mateix fenotip, i per tant amb una mateixa morfologia externa, però amb un genotip diferenciat que els fa tenir composicions químiques diferents. Generalment, els quimiotipus reben el nom del constituent que més els caracteritza. És evident que aquesta variabilitat, si no es té en compte, pot afectar l'eficàcia i, possiblement, la seguretat del producte final. Si bé l'existència de quimiotipus en les plantes que contenen olis essencials ha estat probablement la més estudiada, també s'han descrit quimiotipus en relació amb altres grups de metabòlits secundaris amb interès farmacològic, com alcaloides o flavonoides.

Un exemple clàssic de l'existència de quimiotipus es troba en la farigola (Adzet *et al.* 1977, Stahl-Biskup, 2002). En el cas de *Thymus vulgaris* L. es coneixen set quimiotipus en relació amb la composició del seu oli essencial: 1,8-cineol, geraniol, linalol,  $\alpha$ -terpineol, *trans*-tuian-4-ol / terpinen-4-ol, carvacrol, i timol. Aquesta espècie i *Thymus zygis* L., un endemisme ibèric per al qual també s'han descrit un bon nombre de quimiotipus en relació amb el seu oli essencial, són les dues espècies acceptades a la Farmacopea Europea (EDQM, 2013) per a la producció de farigola com a droga vegetal. Ara bé, només els quimiotipus rics en timol i/o carvacrol podran complir l'especificació de la Farmacopea per a la farigola, que exigeix un contingut mínim d'oli essencial del 1,2% (v/p) i que aquest contingut com a mínim un 40% dels fenols timol i carvacrol. Aquests dos compostos són els principals responsables de l'activitat antimicrobiana de l'oli essencial de farigola.

Un altre exemple interessant el trobem a l'arrel de canyaferla (*Ferula communis* L.), en la qual s'han descrit dos quimiotipus, un de verinós, degut a la presència de prenilcumarines i un altra de no tòxic, que es caracteritza per la presència d'èsters del daucà (Arnoldi *et al.*, 2004).

Les variacions poden ser degudes també a diferències en l'**estadi vegetatiu** i l'**edat** de la planta en el moment de la recol·lecció. No sempre es fàcil separar aquests factors de variacions estacionals, per exemple en cas de plantes anuals.

Els èsters de les lactones sesquiterpèniques helenalina i dihidrohelenalina es consideren els principis actius de la flor d'arnica (*Arnica montana* L.), els preparats de la qual s'utilitzen com a antiinflamatoris per via externa. Per una part, s'ha vist que existeixen dos quimiotipus, un on predominen èsters d'helenalina i un altre on predominen els de la dihidrohelenalina (Perry *et al.*, 2009). Per altra part, Schmidt *et al.* (1998) han observat que poden existir variacions lligades a l'estadi vegetatiu: així, hi ha plantes joves que acumulen principalment derivats de l'helenalina, la concentració dels quals, però, es redueix gairebé a zero unes sis setmanes després de la formació de les fulles, alhora que s'observa un gran augment dels derivats de la dihidrohelenalina.

### **Influència dels processos de cultiu, recol·lecció i tractament post-collita**

Les drogues vegetals es poden obtenir a partir de **plantes silvestres** o de **plantes cultivades**. Cadascuna d'aquestes fonts de subministrament té avantatges i inconvenients (Cañigueral *et al.*, 2008; Lubbe i Verpoorte, 2011). Per a la indústria farmacèutica es preferible el material de cultiu, ja que permet un millor control de la cadena de producció, disminueix el risc d'adulteracions i falsificacions, així com la variabilitat química. Justament, bona part dels factors exposats a l'apartat anterior que afecten la variabilitat del material vegetal poden controlar-se si la producció de la droga vegetal es fa mitjançant cultiu. Aquest permet disposar de material de propagació seleccionat, controlat i homogeni, aplicar tècniques agronòmiques optimitzades, millorar la traçabilitat del procés, així com mantenir un subministrament més fiable i, conseqüentment, preus més estables. Els desavantatges dels cultius són que la droga vegetal produïda sol ser més cara que la recol·lectada a partir de plantes silvestres, ja que es requereix fer una inversió tant abans com durant el procés de cultiu. A més, moltes espècies vegetals no són fàcils de conrear, o tenen creixement lent i per tant no resulten econòmicament interessants per als productors.

Atès que la recol·lecció de material d'origen silvestre necessita menys infraestructura i inversió, sol ser menys costós que l'obtingut de conreus. La recol·lecció silvestre té sentit quan la mida del mercat per una determinada droga vegetal és petita i, per tant, el cultiu de la planta no seria econòmicament viable. A l'estat espanyol, la recol·lecció de plantes aromàtiques i medicinals al 2010 va ser de 3528 tones, unes 700 menys que el 2009, que va ser de 4243 tones (MAGRAMA, 2009 i 2010).

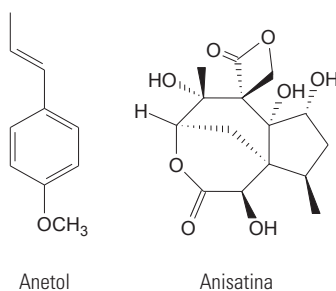
No obstant, cal remarcar que en certs casos la recol·lecció a partir de plantes silvestres pot comprometre la sostenibilitat: plantes de creixement lent, les que tenen una distribució limitada o aquelles de les que es recol·lecten les arrels o les escorces, són susceptibles a la sobreexplotació. A més, la recol·lecció silvestre sol proporcionar drogues vegetals menys homogènies i comporta un risc més gran d'adulteració, per exemple, amb plantes del mateix gènere que tinguin característiques morfològiques similars i creixen a la mateixa zona (Lubbe i Verpoorte, 2011). Per a la detecció d'aquestes adulteracions cal disposar d'un bon sistema de control de qualitat.



Un exemple relativament recent de la importància d'aquest control és el cas de l'adulteració o falsificació de l'anís estrellat (badiana de Xina, fruit d'*Illicium verum* Hook. f.) per el fruit d'*Illicium anisatum* L. (sinònims: *I. japonicum* Sieb, *I. religiosum* Sieb) o badiana del Japó. La badiana de Xina conté un oli essencial ric en *trans*-anetol (Figura 3), i no comporta problemes de seguretat mentre se'n faci un ús adequat. La badiana del Japó, en canvi, pràcticament no conté *trans*-anetol i té efectes tòxics neurològics i gastrointestinals a causa del seu contingut en el sesquiterpè anisatina (Figura 3). Durant la recent epidèmia de grip aviària es varen posar en marxa, per part de diversos governs, accions per a crear una reserva important de l'antiviral oseltamivir (Tamiflu®). Aquest fàrmac es produeix per semisíntesi a partir de l'àcid siquímic, compost que s'obté principalment de la badiana de Xina i de la badiana del Japó. La distinció entre les dues badianes no és motiu de preocupació per a l'extracció de l'àcid siquímic, però és transcendental per a ús medicinal o alimentari. Amb una demanda creixent d'àcid siquímic, la situació es va complicar encara més quan els cultius de badianers van ser gairebé completament destruïts per una sèrie de tempestes tropicals severes. Sembla que tot plegat va ser causa de que arribessin a Europa i també als EUA partides d'anís estrellat adulterat amb badiana del Japó, que va causar problemes d'intoxicacions. Actualment, existeixen diversos mètodes que permeten detectar l'adulteració, més enllà de les diferències morfològiques, que no sempre es poden utilitzar (Techen *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2011). La Farmacopea Europea (EDQM 2013) inclou tant un assaig morfològic com un anàlisi per cromatografia en capa fina per a la detecció de possibles adulteracions de l'anís estrellat amb fruits de l'*Illicium anisatum* i d'altres espècies d'*Illicium*.

Figura 3

Estructures de l'anetol i l'anisatina.



Independentment de si la droga prové de plantes silvestres o cultivades, hi ha diversos factors relacionats amb la recol·lecció i el processament post-collita que poden afectar la qualitat de la droga vegetal i, conseqüentment, la dels preparats que se n'obtenen així com l'eficàcia clínica dels productes finals fabricats. A l'hora de seleccionar quin és el millor moment per a la recol·lecció cal tenir en compte les variacions estacionals, les

circadianes, l'edat i l'estadi vegetatiu de la planta, factors que ja s'han tractat abans. Cal trobar les millors condicions per optimitzar el rendiment en biomassa i en principis actius.

La part de la planta que es recol·lecta és important. Per exemple, el contingut d'oli essencial de summitat i fulla de melissa (*Melissa officinalis* L.) és diferent depenent de l'altura de tall de la collita. El contingut d'oli essencial (volum/pes) varia del 0,06% a la part aèria sencera al 0,13% al terç superior de la planta, i del 0,14% a les fulles de la part aèria sencera al 0,39% a les fulles del terç superior de la planta (Mrljanová *et al.*, 2002).

Els ginsenòsids, principis actius de l'arrel de ginseng (*Panax ginseng* CA Meyer) estan presents en major concentració en les arrels adventícies, no tant en les arrels laterals, encara menys a l'arrel principal, i només en quantitats molt petites a les tiges. L'arrel principal, però, és la part utilitzada perquè és la part més gran de la planta i constitueix la major part del seu pes total. Contenen un percentatge relativament alt de ginsenòsids des del seu primer any de vida, però com que el desenvolupament de l'arrel es produeix entre el 4rt i el 5è anys de vida, s'ha establert que el major rendiment de ginsenòsids i per tant el millor moment per a la collita de l'arrel es troba al final de l'estiu del cinquè any (Soldati i Tanaka, 1984; Sprecher, 1987).

Quan l'arrel de ginseng es desseca directament després de la recol·lecció, s'obté el *ginseng blanc*. En canvi, si després de la recol·lecció i abans de la dessecació les arrels fresques es sotmeten a un tractament d'estabilització amb vapor d'aigua, s'obté el *ginseng roig*, que s'anomena així pel seu color vermellós, causat per la caramel·lització dels sucres a l'epidermis degut a l'escalfor. Durant aquest procés, però, els ginsenòsids són parcialment alterats i/o destruïts, el que pot comportar una reducció de l'activitat farmacològica del producte acabat (Kitagawa *et al.*, 1987).

La dessecació de la droga, destinada a una millor conservació de la mateixa, pot tenir doncs conseqüències importants en la qualitat de la droga. Un altre exemple el tenim en la fulla de sen (obtinguda de *Cassia senna* L. i *C. angustifolia* Vahl.). Conté heteròsids de diantrones (senòsids), responsables de la seva activitat laxant. Les fulles fresques contenen diversos glucòsids d'antrones que són quantitativament transformats en senòsids A, B, C i D i monoglucòsid de reïna quan la dessecació es fa a 20-40 °C. A temperatures superiors a 50 °C, però, els senòsids no es formen, probablement com a conseqüència de la desnaturalització d'un enzim específic que catalitza la transformació, i el contingut total de derivats hidroxiantracènics disminueix (Lemli i Cuveele, 1978). Per tant, l'eficàcia de la droga vegetal es veu afectada a causa de la pèrdua dels seus principis laxants.

La temperatura de dessecació és especialment important en les drogues vegetals riques en olis essencials, ja que temperatures excessives poden afavorir-ne la pèrdua per evaporació. En el cas de l'arrel de valeriana (*Valeriana officinalis* L.), per exemple, l'augment de la temperatura de dessecació de 15 a 70 °C redueix el temps de dessecació en 176 h, amb una pèrdua del 23% d'àcids valerènics amb la dessecació als 40 °C i del 51% si es fa a 50 °C (Shohet i Wills, 2006).

En general, doncs, els problemes derivats del cultiu, recol·lecció i tractament post-collita es poden superar mitjançant l'ús, sempre que sigui possible, de plantes cultivades com a material de partida, conreant varietats seleccionades per la seva producció de biomassa i principis actius, així per les característiques morfològiques, que hauran de facilitar la recol·lecció. Això, conjuntament amb el control de les condicions de cultiu i l'optimització de les condicions de recol·lecció i tractament post-collita, mitjançant el desenvolupament de recerca aplicada, permetrà obtenir drogues vegetals de bona qualitat. Les exigències de traçabilitat del material vegetal en l'àmbit del medicament són cada vegada més grans i la mateixa Agència Europea del Medicament (HMPC, 2006), l'Organització Mundial de la Salut (WHO, 2003) i altres institucions han publicat directrius sobre bones pràctiques agrícoles i de recol·lecció (GACP, *Good Agricultural and Collection Practices*) que abasten el cultiu de plantes medicinals, així com la seva recol·lecció i tractament post-collita.

### **Complexitat de les drogues i preparats vegetals i coneixement dels constituents actius**

Les drogues vegetals i els preparats a base de drogues vegetals són mescleres complexes (Figura 4). A més dels components farmacològicament actius, determinants de l'acció que produiran, contenen altres compostos químics que poden influir en la seva activitat (coadjuvants), per exemple, modulant la seva biodisponibilitat o l'estabilitat, així com materials inactius o inerts i, a vegades, constituents potencialment al·lèrgics o tòxics (Franz i Vlietinck, 2001).

Aquesta complexitat fa a vegades difícil tenir un coneixement clar de tots els constituents que intervenen en l'efecte clínic i el grau de responsabilitat de cadascun. En algunes drogues vegetals coneixem bé el conjunt de substàncies responsables de l'efecte, com és el cas dels derivats hidroxiantracènics de la fulla de sen o de les escorces de càscara o de fràngula, als quals es pot assignar el seu efecte laxant. En altres ocasions tenim un coneixement parcial dels principis actius, ja que els que coneixem no ens permeten explicar la totalitat de l'efecte clínic. Seria el cas de la l'arrel de valeriana, on valepotriats, àcids valerènics, oli essencial, aminoàcids, lignans i flavonoides poden participar en l'acció sedant; o de la summitat d'hipèric, on hiperícines, flavonoides, hiperforines i xantones podrien contribuir a l'efecte antidepressiu dels seus extractes (Cañigueral *et al.*, 2009). Finalment, hi ha alguns casos en els que el desconeixement dels principis responsables de l'activitat és gran, com per exemple en l'arrel d'ortiga (*Urtica dioica* L. i *U. urens* L.), que ha demostrat interès clínic en el tractament dels símptomes urinaris lligats a la hiperplàsia prostàtica benigna (ESCAP, 2003). Existeixen molts altres exemples de drogues vegetals en les que els principis actius encara no han estat identificats o només es coneixen parcialment, però s'ha demostrat l'eficàcia clínic dels seus extractes, com ara el rizoma de cimicífuga (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.), emprada en el tractament dels símptomes de la menopausa (ESCAP, 2011).

Sovint, doncs, els efectes farmacològics d'un medicament a base de plantes no es poden atribuir a un component individual, sinó que han de ser atribuïts, amb una raonable plausibilitat a la droga o l'extracte com un tot. De fet, en els MP i els MTP, la EMA estipula que la droga o el preparat vegetal en la seva totalitat s'ha de considerar com a ingredient actiu (HMPC, 2007).

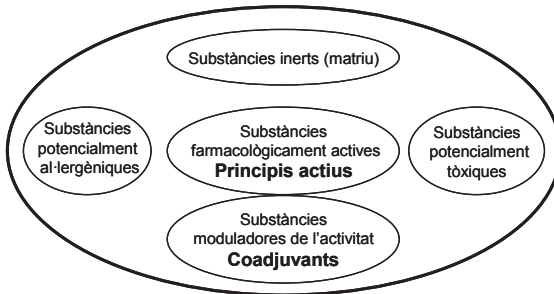


Figura 4

Complexitat de les drogues vegetals (Franz i Vlietinck, 2001).

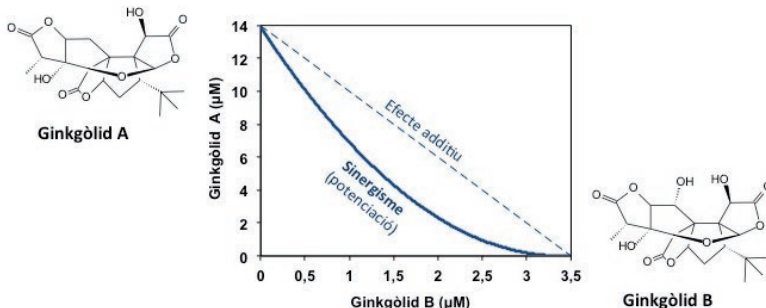
La complexitat fa més difícil el desenvolupament de mètodes de control de qualitat i, paral·lelament als mètodes que determinen una o diverses substàncies individuals, cal emprar sempre mètodes que analitzin un perfil més ampli de constituents de la droga vegetal o el seus preparats.

Si bé, per una part, la complexitat complica el control de qualitat, per altra, la presència de diferents constituents actius a la droga vegetal i els seus preparats, i la possible sinèrgia entre ells, s'ha considerat un valor positiu i un aspecte important per a l'eficàcia terapèutica. Diversos exemples ho avalen (Williamson, 2001; Ulrich-Merzenich *et al.*, 2007; Mukherjee *et al.*, 2011).

L'extracte sec purificat i valorat de ginkgo es prepara a partir de la fulla dessecada de *Ginkgo biloba* L. Té una relació droga-extracte de 35-67:1 i ha de contenir un 22-27% de flavonoides, un 2,6-3,2% de bilobàlid i un 2,8-3,4% de ginkgòlids A, B i C (EDQM, 2013). Per exemple, s'observa una sinèrgia de potenciació entre els ginkgolids A i B en relació amb l'efecte antiagregant plaquetari, tal com mostra l'isobograma de la Figura 5 (Ulrich-Merzenich *et al.*, 2007). S'ha demostrat també que existeix sinèrgia entre els ginkgòlids i altres components de l'extracte: una barreja de ginkgòlids A, B i C, a una dosi de 100-240 mg, té un efecte antagonista del PAF en humans (Chung *et al.* 1987). No obstant això, una dosi de 120 mg d'un extracte de ginkgo que conté només 6-7 mg de ginkgòlids, juntament amb bilobàlids i heteròsids flavònics, té un efecte equivalent (Wagner, 2000). Per tant, tot i que el ginkgòlid B és conegut com un antagonista específic del PAF, l'ús del ginkgòlid aïllat seria menys eficaç terapèuticament que la barreja o l'extracte.

Figura 5

Corba isobòlica per al 50% d'inhibició ( $IC_{50}$ ) de l'agregació plaquetària induïda per PAF (factor d'activació plaquetària) de la combinació dels ginkgòlids A i B. La corba obtinguda (traç continu) indica que hi ha una sinèrgia de potenciació, ja que si només hi hagués un efecte additiu hauria donat la línia discontinua.



Altres exemples d'efectes sinèrgics s'han descrit per a les kavapirones del rizoma de kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst.), els constituents de l'arrel de regalèsia (*Glycyrrhiza glabra* L.), els del rizoma de gingebre (*Zingiber officinale* Rosc.) o els de l'escorça de salze (s'admeten diverses espècies del gènere *Salix*), entre altres (Williamson, 2001; Mukherjee *et al.*, 2011).

### Influència del procés d'extracció

Els ingredients actius dels medicaments a base de plantes s'incorporen a aquests en forma de preparats vegetals (Directiva 2004/24/CE), que la Farmacopea Europea anomena preparats a base de droga vegetal (EDQM, 2013): són els que s'obtenen sotmetent les drogues vegetals a tractaments com extracció, destil·lació, premsat, fraccionament, purificació, concentració o fermentació. S'inclouen dins d'aquests concepte drogues tallades, triturades o polvoritzades, tintures i altres tipus d'extractes, olis essencials, sucus obtinguts per expressió, etc.

La obtenció d'aquests preparats implica, en el cas més general d'obtenció d'extractes, una etapa de mòlta per a polvoritzar la droga, seguida per una d'extracció amb dissolvents, concentració i, si s'escau, dessecació de l'extracte líquid obtingut inicialment. Així s'obtidran, per exemple, tintures, extractes líquids, extractes tous o extractes secs.

Els molins emprats per a la trituració i polvorització de la droga poden escalfar la droga i afavorir la pèrdua de substàncies volàtils. Aquest efecte, però, es pot disminuir mitjançant la utilització de molins refrigerats. Així per exemple, la mòlta convencional del clau (botons florals de *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. *et* Perry) provoca una pèrdua del 34% del seu oli essencial, i del 33% en el cas del pebre negre (fruit de *Piper nigrum* L.), mentre que si les drogues es sotmeten a criomòlta, la pèrdua només és del 5% i el 7%, respectivament (List i Schmidt, 1989).

Globalment, en el procés d'extracció, existeixen nombrosos factors que poden afectar la qualitat del producte final (Lang i Stumpf, 1999; Busse, 2000). Estan resumits a la **Figura 6**. Alguns depenen de la pròpia droga vegetal, com la textura de la part de la planta utilitzada, el grau de divisió, l'estat fresc o dessecat, a més de la variabilitat lligada a l'origen de la droga, ja comentada anteriorment.

El tipus i composició del dissolvent o barreja de dissolvents emprats a l'extracció tenen una importància cabdal, ja que d'això en dependrà la seva polaritat i, per tant, el tipus de constituents de la droga que s'hi dissoldran. La selectivitat del dissolvent es pot veure afectada, a més, pel pH del medi. La quantitat de dissolvent emprada en relació amb la quantitat de droga a extreure (relació droga-dissolvent) també afectarà la composició de l'extracte.

Finalment, cal tenir també en compte les condicions d'extracció lligades al mètode (temperatura, agitació, temps, pressió) i a l'equipament utilitzat (grandària de lot, pressió estàtica, flux de solvent, etc.).

No volem aprofundir aquí en tots aquests paràmetres, però si posar algun exemple per il·lustrar-ho, particularment el que fa referència a la composició del dissolvent d'extracció.

Els extractes de l'arrel d'ortiga (*Urtica dioica* L., *U. urens* L.) tenen interès clínic en el tractament simptomàtic dels trastorns de la micció dels estadis II y III (segons Vahlensieck) de la hiperplàsia prostàtica benigna (ESCOP, 2003). Lichius i Muth, (1997), van avaluar l'acció inhibidora sobre el creixement prostàtic de cinc extractes d'arrel d'ortiga obtinguts amb diferents solvents, en un model d'hiperpàsia prostàtica induïda en ratolí. Com es pot veure a la **Taula 2**, l'activitat va ser molt diferent depenent del dissolvent d'extracció: l'extracte més actiu va resultar ser l'obtingut amb MeOH 20%, seguit de l'aquós. L'extracte més apolar (ciclohexànic), en canvi, va mostrar una acció contrària, ja que va estimular el creixement prostàtic. Això explica que ESCOP recomana la utilització d'extractes hidroalcohòlics o aquosos.

En els extractes hidroalcohòlics, el grau alcohòlic pot afectar l'estabilitat d'alguns constituents. Quan l'extracció es realitza amb etanol del 50% (v/v) o menys, es poden produir hidròlisis enzimàtiques d'heteròsids o èsters, com s'ha demostrat en el cas dels heteròsids d'apigenina de la flor de camamilla (*Matricaria recutita* L.), o de l'àcid aixicòric en els suc i extractes d'equinàcia purpúria (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.) (Bauer, 1998).

Les diferències en el dissolvent utilitzat per a l'extracció també pot afectar la seguretat, com s'ha suggerit per als extractes del rizoma de kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst.). Els extractes rics en kavalactones (kavapirones) han demostrat efectes ansiolítics similars a alguns ansiolítics de síntesi, com opipramol i buspirona (Boerner *et al.*, 2003). Algunes notificacions d'hepatotoxicitat suggerien que aquesta podria estar relacionada amb els consum d'extractes comercials de rizoma de kava-kava (Whittona *et al.*, 2003; Ernst, 2007). A les illes del Pacífic Sud, però, fa segles que es ve consumint una beguda aquosa tradicional de rizoma de kava-kava sense efectes adversos importants. Alguns autors suggereixen que aquesta discrepància es pot deure als diferents processos d'extracció, i en particular a la utilització d'acetona en lloc d'aigua com a dissolvent d'extracció (Whittona *et al.*, 2003).

El que hem exposat explica perquè d'una mateixa planta es poden elaborar medicaments amb accions qualitativament diferents, depenent de la part de la planta utilitzada, la seva



Figura 6

Factors relacionat de l'extracció amb dissolvents que influeixen en el procés extractiu.

Dissolvent d'extracció	Inhibició del creixement de la pròstata (%)	<i>p</i> vs. control
Ciclohexà	-23,5	0,040
Acetat d'etil	5,0	1,000
n-Butanol	1,3	0,916
Metanol 20%	51,3	0,003
Aigua	26,5	0,267
Suramina*	25,7	0,156

\* Farmac de referència

Taula 2

Efecte de diferents extractes de l'arrel d'ortiga en la hiperplàsia de pròstata experimental induïda en ratolí (adaptat de Lichius i Muth, 1997).

qualitat o el dissolvent i el procés emprats per a la seva extracció. I també que els productes comercialitzats d'una mateixa planta poden ser de qualitats molt desiguals, o fins i tot perquè s'observa falta de consistència lot a lot per a un mateix producte, com s'ha vist per a alguns productes de ginseng comercialitzats als EUA (Arnason *et al.*, 2001).

Per a evitar aquesta situació, en els medicaments a base de plantes es necessari fixar les especificacions de la droga vegetal emprada per a obtenir l'extracte, les d'aquest i les del producte final per a que tingui l'acció farmacològica i l'efecte clínic desitjats, així com validar els processos de fabricació i treballar sota normes de correcta fabricació (GMP, *Good Manufacturing Practices*) per a garantir que les especificacions es reproduïxin lot a lot.

### Possibles contaminants

La presència de contaminants pot afectar dràsticament la qualitat dels productes a base de plantes. Contaminants microbians, metalls pesants, pesticides o toxines microbianes poden estar presents a les drogues vegetals, incorporats a partir de camps contaminats, per un tractament post-collita incorrecte, o per unes condicions inadequades d'emma-

gatzematge (Chan, 2003). Poden tenir conseqüències indesitjables per a la salut dels consumidor (Pozadski *et al.*, 2013). La contaminació es pot evitar o reduir a nivells segurs mitjançant l'aplicació de controls ja des de l'inici de la cadena productiva, fent un ús racional dels plaguicides en els camps de cultiu, així com proporcionant informació i formació als agricultors, tal com es va fer amb èxit a la Xina per a la producció de l'arrel de ginseng (Soldati, 1999). L'aplicació de les GACP i les GMP es, doncs, clau per a evitar aquests tipus de problemes.

Els possibles contaminants poden ser tant químics (metalls pesants, pesticides, micotoxines) com biològics (bactèries, fongs, insectes, etc.). Cal no oblidar que la puresa d'una droga es pot veure compromesa també per adulteracions i falsificacions. Tots ells han estat recentment revisats per diversos autors, com Chan (2003), Kosalec *et al.* (2009), Salgueiro *et al.* (2010) o Pozadski *et al.* (2013).

Els **metalls pesants** poden estar presents en les drogues i preparats vegetals de forma intencionada o no, com un artefacte del procés de producció, dels recipients utilitzats en la fabricació, o en petites quantitats presents de manera natural en les plantes que creixen arrelades a terra. Malgrat que el plom i les sals de plom algunes vegades s'introdueixen intencionadament en certes preparacions ayurvèdiques, el plom es troba a vegades com un contaminant a les drogues vegetals, que també poden contenir arsènic i mercuri en quantitats tòxiques (Yuan *et al.*, 2011). Alguns preparats tradicionals orientals que contenen quantitats notables de metalls pesants estan destinats només a ús extern, i poden no presentar signes i símptomes de toxicitat quan s'utilitza per aquesta via. De totes maneres, l'ús històric del mercuri i l'arsènic per combatre paràsits ja no és acceptable actualment, degut a la seva toxicitat sobre els sistemes nerviós i renal (Bateman *et al.*, 1998).

En general, cal dir que són els productes vegetals de l'Índia (medicina ayurvèdica) i de la Xina (medicina tradicional xinesa) els que generen més publicacions sobre contaminació per metalls pesants per sobre del que permeten les normes. Aquests productes arriben a Europa, on s'han detectat efectes tòxics: dels 12 casos d'intoxicació per plom, arsènic o mercuri relacionats amb preparats de medicina tradicional, recollits en un centre toxicològic de Londres entre 1991 i 1995, nou es van associar amb preparats vegetals de l'Índia i els altres 3 amb cosmètics tradicionals del mateix origen (Ernst, 2005). En un estudi realitzat a l'àrea de Boston (EUA), Saper *et al.* (2004) mostraren que un de cada 5 productes vegetals ayurvèdics contenia metalls pesants per sobre dels límits acceptats. Pel que fa a productes vegetals de la medicina tradicional xinesa, s'han descrit contaminacions per diversos metalls, però la majoria es consideren segurs (Harris *et al.*, 2011; Yuan *et al.*, 2011).

Existeixen diversos mètodes per a la determinació de metalls pesants aplicables a drogues i preparats vegetals, que han estat recentment revisats per Yuan *et al.* (2011). La Farmacopea Europea, que descriu un mètode per espectrometria d'absorció atòmica (EDQM, 2013), està introduint també l'espectrometria de masses amb font de plasma



d'acoblament inductiu (ICP-MS) i l'espectrometria d'emissió atòmica amb font de plasma d'acoblament inductiu (ICP-AES) (EDQM, 2012).

Els **pesticides** son compostos químics utilitzats per a controlar o eradicar plagues. Inclou insecticides, fungicides, nematocides, herbicides, rodenticides i altres. En un estudi realitzat a Egipte, el malatió és el pesticida més freqüentment trobat a espècies alimentàries i plantes medicinals (Abou-Arab *et al.*, 2001), mentre que el clorpirifós (detectat en un 26% de les mostres) ho és en un estudi recent sobre 334 drogues vegetals de la medicina tradicional xinesa, recol·lectades a la Xina (Harris *et al.*, 2011). En aquest mateix estudi, es van detectar pesticides (en total, 42 de diferents) en un 36,7% de les mostres, però en la major part d'elles dins dels límits permesos per la norma ANS (*American National Standard*) per a complementos alimenticis dels EUA. De la mateixa manera que els metalls pesants, el control de residus de pesticides és obligatori a les drogues vegetals i la Farmacopea Europea te establerts límits d'acceptació per uns 70 pesticides, la llista dels quals es va ampliant amb la incorporació d'aquells que es va observant que apareixen amb més freqüència a les drogues vegetals (EDQM, 2013).

Les **micotoxines** son metabòlits secundaris produïts per alguns fongs que són tòxics per l'home, ja a dosis molt baixes. La producció de micotoxines depèn de diversos factors, entre ells la predisposició genètica dels fongs per produir micotoxines, la humitat del substrat, els nutrients disponibles per al fong, pH del medi, la relació CO<sub>2</sub>:O<sub>2</sub>, i la presència de fungicides o d'altres espècies microbianes competitives. Algunes drogues vegetals contenen olis essencials amb activitat antimicrobiana que poden inhibir la formació de floridures i la producció de micotoxines (Kosalec *et al.*, 2009, Busch *et al.*, 2012, Santos *et al.*, 2012). Això fa que les diferents drogues vegetals no siguin igual de susceptibles a la seva presència. La Farmacopea Europea (EDQM, 2013), dins dels mètodes de Farmacognòsia, n'ha inclòs un per a la determinació d'aflatoxina B<sub>1</sub> (que es considera la més freqüent i la més tòxica) i un per a la d'ocratoxina A, per a la qual ha fixat un límit de 20 µg/kg en el cas de l'arrel de regalèssia (*Glycyrrhiza glabra* L.).

La **contaminació per microorganismes** dels medicaments a base de plantes es pot produir en qualsevol moment de la cadena productiva: cultiu, recol·lecció, processament, envasat i distribució. Les principals fonts de contaminació microbiana s'associen amb la femta humana o animal utilitzades com a adob, la utilització d'aigua contaminada per a regar o en el processat posterior de la droga, i la manca de condicions adequades d'higiene i sanejament durant la recol·lecció, classificació, processament, envasat i transport (Salgueiro *et al.*, 2010).

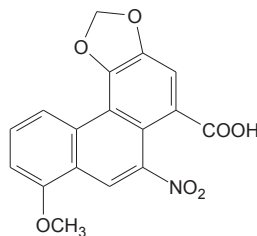
La Farmacopea Europea té establerts límits de contaminació microbiana en un capítol específic (5.1.8) per a medicaments a base de plantes, que s'apliquen a les drogues vegetals i els seus preparats, i on es distingeixen tres categories (EDQM, 2013). Una (A) per a productes amb drogues vegetals destinats a la preparació d'infusions o decoccions amb aigua bullent. Una altra (B) per a productes amb drogues vegetals o extractes en les que s'ha reduït la càrrega microbiana per un pre-tractament o pel processat (extracció). I, finalment, una tercera categoria (C) en la qual s'inclouen aquells productes en els que

el pre-tractament o el processat (per exemple, extracció amb aigua freda o alcohol de baixa graduació) no permet assolir els criteris de descontaminació de la categoria B. Els mètodes a utilitzar són els generals establerts a la Farmacopea (2.6.12 i 2.6.13) amb les modificacions específiques descrites a la secció 2.6.31 per a medicaments a base de plantes per a ús oral (EDQM, 2013).

Les drogues vegetals també poden estar contaminades per **elements estranys** consistents ja sigui per materials vegetals procedents d'altres parts de la mateixa planta que no constitueixen la droga (*parts estranyes*) o per elements aliens a la planta productora de droga, de procedència vegetal o mineral (*matèries estranyes*). Segons la Farmacopea Europea, tret d'aquelles en que es prescriu un límit diferent, les drogues vegetals no han de contenir més d'un 2% de matèries estranyes (EDQM, 2013).

Cal tenir en compte la possibilitat d'**adulteracions i falsificacions**. Més amunt n'hem exposat alguns exemples, i ja hem esmentat que les adulteracions es poden veure afavorides per la recol·lecció de drogues a partir de plantes silvestres. Les adulteracions i falsificacions poden comportar una disminució o pèrdua de l'eficàcia o, fins i tot, comprometre greument la seguretat.

Un dels casos que s'ha fet més tristament famós en els darrers anys ha estat la substitució, per un error en el procés de fabricació, de la planta xinesa *Stephania tetrandra* S. Moore per *Aristolochia fangchi* Y.C.Wu ex L.D.Chow & S.M.Hwang en uns comprimits amb una barreja per aprimar comercialitzada a Bèlgica. El fet va provocar l'aparició d'una sèrie de casos greus de nefritis intersticial, fallada renal, en alguns casos irreversible, i carcinoma urotelial, principalment en dones joves. La toxicitat es va deure a l'àcid aristolòquic (Figura 7), que és un conegut nefrotòxic present a *A. fangchi*. La confusió prové del fet que espècies del gènere *Aristolochia* i del gènere *Stephania* comparteixen el mateix nom xinès, que transcrit seria *fangchi* (Vanhaelen *et al.*, 1994.; Nortier *et al.*, 2000).



Àcid aristolòquic

Figura 7

Àcid aristolòquic, compost nefrotòxic d'*Aristolochia fangchi* Y.C.Wu ex L.D.Chow & S.M.Hwang.

A la literatura s'han descrit altres casos de productes acabats adulterats amb plantes tòxiques o, fins i tot, fàrmacs de síntesi. Ambdues situacions poden derivar de la no aplicació de normes adequades de fabricació i control o ser, simplement, el resultat d'un frau (Chan, 2003).

Finalment, cal esmentar que després de l'accident nuclear de Txernòbil, es van detectar nivells potencialment perillosos de **radioactivitat** en algunes drogues vegetals que creixien a les zones contaminades. En general, però, la contaminació radioactiva no és una preocupació real, atesos els valors extremadament baixos registrats (De Smet, 1999).

### **Control de qualitat i Farmacopea**

Ja hem vist que la superació del repte de qualitat dels medicaments a base de plantes vol dir preocupar-se de *fabricar qualitat* des de l'inici de la cadena productiva, a base de coneixement, recerca aplicada, validació de processos, i el seguiment de les normes i directrius necessàries: GACP, GMP, directrius de la EMA, etc., que no entrarem a detallar aquí.

A més d'un procés de fabricació acurat, per a la producció dels medicaments a base de plantes cal un adequat control de qualitat. Conjuntament, han de garantir que els ingredients actius declarats es troben en el rang de tolerància acceptable, que la mateixa quantitat d'ingredient actiu està continguda en cada unitat de dosi i lot, que el producte està exempt d'impureses i conserva els seus ingredients actius i l'eficàcia fins arribar a la data de caducitat (Cañigüeral *et al.*, 2008). La Farmacopea Europea és fonamental en la definició d'especificacions de qualitat i ha produït més de 300 monografies sobre drogues i preparats vegetals, per les quals descriu els mètodes d'anàlisi i els criteris d'acceptació.

### **Objectius i mètodes de control**

Els objectius del control de qualitat són garantir la identitat, la puresa i el contingut en principis actius o marcadors del producte avaluat, sigui una droga vegetal, un preparat vegetal (extractes, olis essencials, etc.) o un medicament ja acabat. Per això, s'utilitzen una sèrie de mètodes d'anàlisi morfoanatomica, físico-químics i biològics (WHO, 2011).

Les **anàlisis organolèptiques** de sabor i olor generen certes reticències per la necessària implicació de l'analista en la seva execució. Per això, generalment no són requeriments d'obligat compliment a les Farmacopees. De totes maneres, ja s'ha descrit que la utilització d'instruments com les llengües electròniques pot ser útil en el control de qualitat, tant per la seva sensibilitat com per la capacitat de discriminació entre mostres de diferent qualitat (Eckert *et al.*, 2011).

La **identificació** d'una droga vegetal clàssicament s'ha vingut fent mitjançant l'examen macroscòpic de la droga i l'estudi de la presència d'elements microscòpics de diagnòstic en el pols de la droga. En els darrers anys, la Farmacopea Europea ha anat introduint, per cada droga vegetal, il·lustracions dels elements microscòpics diagnòstics en forma de dibuixos a la ploma: actualment ja n'hi ha cap a un centenar i són de gran ajut en el procés d'identificació. Un exemple es pot veure a la **Figura 8**.

Per a la identificació, tant de drogues vegetals com de productes extractius, també s'utilitzen els perfils cromatogràfics obtinguts per diferents tècniques, principalment la cromatografia en capa fina. Aquesta tècnica ha pres un renovat interès i utilitat gràcies

a la incorporació, a la Farmacopea Europea, de la cromatografia en capa fina d'alta resolució (HPTLC, *High Performance Thin Layer Chromatography*), que gràcies a l'equipament instrumental disponible permet un grau acceptable d'automatització i ha incrementat notablement la reproductibilitat, facilitant la validació de mètodes (Reich i Widmer, 2008; Reich *et al.*, 2008; Reich i Schibli, 2006). La Figura 9, mostra el cromatograma d'una anàlisi per a la identificació de diverses mostres de summitat de passiflora utilitzant HPTLC instrumental.

Tant l'estudi morfoanatòmic com els perfils cromatogràfics s'empren també en l'avaluació de la puresa, principalment per a detectar adulteracions i falsificacions.

En un futur no llunyà es possible que per a la avaluació de la identitat i la puresa de drogues vegetals s'incorporin altres tècniques, que per ara encara no són rutinàries en el control de qualitat, però que s'usen ocasionalment per a resoldre problemes d'identificació de drogues. Entre elles destaca la utilització de tècniques basades en la identificació de l'ADN, ja que la composició genètica d'un individu no es veu afectada per l'edat, les condicions fisiològiques o ambientals, la recol·lecció, el tractament post-collita o l'emmagatzematge. L'ADN es pot extreure tant de material sec com dessecat i la seva anàlisi requereix poca quantitat de mostra (Sheorey i Tiwari, 2011). Aquesta metodologia pot permetre, fins i tot, la identificació en productes acabats, com càpsules o comprimits, a base d'extractes de la droga. Això, per exemple, s'ha observat en productes a base d'extractes de summitat d'hipèric (*Hypericum perforatum* L.) (Kazi *et al.*, 2013).

En l'avaluació de la puresa, també es determinen les possibles contaminacions, segons els casos, per metalls pesants, pesticides, micotoxines, o microorganismes, càrrega mineral, residus de dissolvents, etc.

- A i E. Pèls tectors pluricel·lulars.  
 B. Epidermis superior a prop d'un nervi, vista en superfície, mostrant una cutícula estriada, un pèl glandulós amb peu unicel·lular i cap unicel·lular (Ba) i un pèl glandulós amb cap octacel·lular (Bb).  
 C. Epidermis inferior vista en superfície, amb estomes diacòtics (Ca) i un pèl glandulós amb peu unicel·lular i cap unicel·lular (Cb).  
 D. Pèl glandulós amb peu unicel·lular i cap unicel·lular.  
 F. Marge de la fulla amb cèl·lules de parets granuloses i puntejades (Fa), i pèls tectors curts, unicel·lulars (Fb).  
 G. Làmina en secció transversal, amb pèl glandulós amb peu unicel·lular i cap octacel·lular (Ga), parènquima lacunar (Gb), i parènquima en palissada (Gc).  
 H. Epidermis superior (Ha) vista en superfície amb part del parènquima en palissada subjacent (Hb).

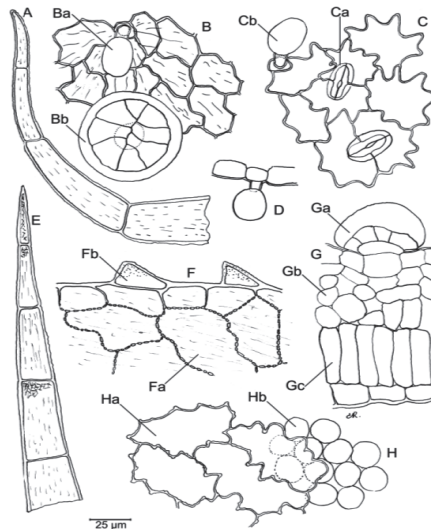
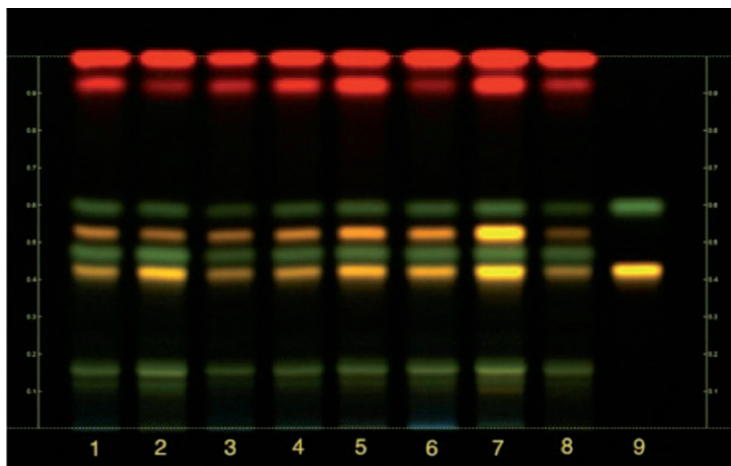


Figura 8

Il·lustració dels elements microscòpics de diagnòstic per a la identificació de la fulla de menta piperita a la Farmacopea Europea (EDQM, 2013)

Figura 9

Cromatograma resultat de l'anàlisi mitjançant HPTLC instrumental de diverses mostres de summitat de passiflora per a la seva identificació. S'ha emprat un equipament CAMAG amb sistema d'aplicació semiautomàtic, cambra de desenvolupament automàtic, derivatització per immersió i un sistema digital de documentació. 1-8: mostres de summitat de passiflora; 9: substàncies de referència (vitexina i isoorientina).



Finalment, a l'apartat de valoració s'inclouen els mètodes necessaris per a la valoració de principis actius o marcadors, generalment per cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) o cromatografia de gasos (CG), encara que un cert nombre són espectrofotomètriques i poques, volumètriques o gravimètriques. La tendència és a anar migrant els mètodes espectrofotomètrics i volumètrics cap als cromatogràfics i la Farmacopea Europea està treballant activament en aquest sentit. No podem oblidar l'interès que tenen altres tècniques de valoració, particularment la Resonància Magnètica Nuclear Quantitativa (Napolitano *et al.*, 2012), si bé el cost de l'instrumental necessari dificulta la seva utilització com a tècnica de rutina en control de qualitat.

#### La Farmacopea Europea en el control de qualitat de drogues i preparats vegetals

La Farmacopea Europea, depenent del Consell d'Europa, s'elabora a la Direcció Europea per a la Qualitat dels Medicaments i Atenció de la Salut (EDQM, *European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care*), amb seu a Estrasburg. Iniciada el 1964, actualment compta amb 37 països signants del Conveni de la Farmacopea Europea, a més de la pròpia Unió Europea. Addicionalment, hi ha 25 observadors: 7 països europeus, 17 no europeus, i la Organització Mundial de la Salut. Cada país signant implementa el contingut de la Farmacopea Europea a través de les pròpies farmacopees, en el nostre cas la *Real Farmacopea Española*, que depèn de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS).

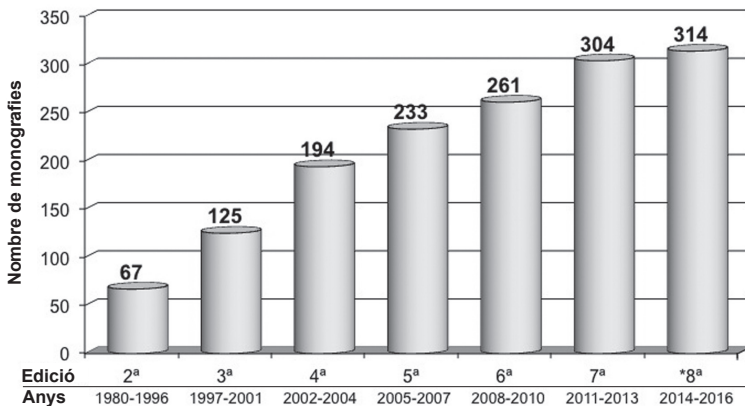
L'edició actualment vigent de la Farmacopea Europea (*Ph.Eur.*) és la 7<sup>a</sup> (EDQM 2010-2013), que va entrar en vigor el primer de gener del 2011. El proper 1 de gener del 2014 entrarà en vigor la 8<sup>a</sup> edició, de la qual ja se n'ha publicat també el primer suplement (8.1), que entrarà en vigor el primer d'Abril del 2014 (EDQM, 2013). La 4<sup>a</sup> edició de la

*Real Farmacopea Española* (RFE), que es va publicar el 2010, exclusivament en versió electrònica, conté la sisena edició de la *Ph.Eur.* Està en preparació la 5<sup>a</sup> edició de la RFE, que es preveu que contingui la 7<sup>a</sup> de la *Ph.Eur.* El 2008, l'AEMPS i l'EDQM van signar un conveni de col·laboració per a la traducció de la *Ph.Eur.* a l'espanyol que ha contribuït a reduir els temps i retards en la traducció.

Els idiomes oficials de la *Ph.Eur.* són l'anglès i el francès, però gràcies a la traducció a l'espanyol i als idiomes dels països signants, assoleix un abast mundial, proporcionant una col·lecció quasi única de monografies oficials d'alt nivell sobre drogues vegetals i derivats.

A l'apartat de mètodes analítics, la *Ph.Eur.* disposa d'un apartat sobre mètodes de Farmacognòsia on inclou 23 mètodes que li són específics. Entre les monografies generals, ni ha 8 de relacionades amb drogues vegetals i derivats: drogues vegetals, preparats a base de drogues vegetals, tisanes vegetals, extractes, olis essencials, olis grassos vegetals, drogues vegetals per a preparats homeopàtics i tintures mare per a preparats homeopàtics. Pel que fa a les monografies específiques, el treball a la *Ph.Eur.* és intens, de manera que des de la 2<sup>a</sup> a la 8<sup>a</sup> edició el nombre de monografies sobre drogues i preparats vegetals pràcticament s'ha quadruplicat, tal com es pot observar a la **Figura 10**. Actualment conté 314 monografies, de les quals, un 57% són referides a parts de plantes, al voltant d'un 15% a extractes, i un 10% a olis essencials (**Taula 3**). A partir de la 7<sup>a</sup> edició de la *Ph.Eur.*, totes aquestes monografies específiques de drogues i preparats vegetals, excepte les d'olis grassos, es publiquen reunides en un capítol especial per elles. A la **Taula 4** es resumeix el contingut d'aquestes monografies.

La realització de les determinacions prescrites a la Farmacopea precisa la utilització de **substàncies de referència**. Aquestes resulten, a vegades difícils de trobar comercialment. Per aquest motiu, en els darrers anys la *Ph.Eur.* ha posat en marxa un programa



\*) Inclou fins al suplement 8.1

**Figura 10**

Evolució del nombre de monografies de drogues vegetals i derivats des de la 2<sup>a</sup> (1980-1996) fins a la 8<sup>a</sup> edició (2014-2016), suplement 8.1, de la Farmacopea Europea.

Taula 3

Monografies de drogues vegetals i derivats a la 8ª edició de la Farmacopea Europea, inclòs el suplement 8.1 (EDQM, 2013).

Monografies de drogues vegetals i derivats a la Farmacopea Europea (2013)		
	Nº	%
Parts de planta	179	57,0
Extractes	46	14,7
Olis essencials	32	10,2
Olis fixos / ceres	24	7,6
Exsudats / midons / mucíl·lags	25	8,0
Drogues per a preparats homeopàtics	8	2,5
<b>Total</b>	<b>314</b>	

Taula 4

Esquema del contingut d'una monografia típica d'una droga vegetal o un preparat vegetal a la Farmacopea Europea i determinacions addicionals realitzades en base al que prescriuen les monografies generals. La presència d'algunes seccions depèn del tipus de producte: droga vegetal, extracte, oli essencial, etc.

<b>1. Definició</b> (incloent contingut)
<b>2. Producció</b>
<b>3. Característiques</b>
<b>4. Identificació</b>
- <i>Macroscòpica</i>
- <i>Microscòpica</i>
- <i>Perfil cromatogràfic (TLC/HPTLC, HPLC, CG)</i>
- <i>Altres</i>
<b>5. Assajos</b>
- <i>Elements estranys</i>
- <i>Pèrdua per dessecació, determinació d'aigua</i>
- <i>Cendres totals</i>
- <i>Matèria extraïble</i>
- <i>Possibles adulterants</i>
- <i>Constants físiques</i>
- <i>Dissolvents residuals</i>
- <i>Alcohol</i>
- <i>Altres</i>
<b>6. Valoració</b>
<i>Determinació quantitativa dels principis actius o marcadors: HPLC, CG, espectrofotometria, volumetria, gravimetria</i>
<b>7. Conservació</b>
<b>8. Etiquetat</b>
<b>Altres determinacions</b>
(En base a monografies generals)
Possibles contaminants:
- <i>Metalls pesants</i>
- <i>Pesticides</i>
- <i>Contaminació microbiana</i>
- <i>Aflatoxines</i>
- <i>Ocratoxina A</i>

per establir les substàncies químiques de referència (SOR) necessàries per a realitzar les analítiques prescrites a les monografies de drogues i preparats vegetals. Així, s'assegura que estiguin a disposició dels usuaris, que les poden adquirir al servei específic de l'EDQM.

En aquest mateix sentit, una altra iniciativa recent de la *Ph.Eur.* que està resultant molt útil es la d'establir substàncies de referència complexes, principalment extractes, olis essencials i drogues vegetals, que en aquest cas s'anomenen substàncies vegetals de referència (SVR). En particular, aquestes SVR resulten especialment útils en la identificació de pics en cromatogrames complexos obtinguts per HPLC o CG, així com per a establir els criteris d'adequació del sistema en aquestes mateixes analítiques.

Per a l'elaboració de les monografies s'estableixen, dins de la *Ph.Eur.*, **grups d'experts** de cada sector, procedents dels diferents països, designats per les corresponents agències de medicaments. N'existeixen de permanents i de temporals. En el sector de les drogues vegetals i productes extractius hi ha 3 grups permanents: els 13A i 13B (denominats de Fitoquímica), amb una molt activa participació d'experts espanyols, i el 13H (olis fixos i derivats).

Entre els grups temporals cal destacar el grup sobre drogues de la medicina tradicional xinesa (TCM). La seva creació respon a la preocupació sobre la seguretat i eficàcia de les drogues vegetals de la medicina tradicional xinesa comercialitzades a la UE, lligada sobretot a l'observació de que aquestes plantes medicinals poden tenir un potencial d'alt risc a causa d'una definició insuficient, problemes amb la identitat, la puresa i possibles falsificacions. Per al control de qualitat, les monografies d'aquestes drogues vegetals es troben principalment a la Farmacopea de la República Popular de la Xina. En base a aquests fets, la Comissió de la Farmacopea Europea va decidir el 2005 elaborar monografies de les drogues vegetals xineses més importants importades de l'Extrem Orient. El treball es va començar als grups 13A i 13B, i al 2008 es va establir un grup d'experts *ad hoc* per a treballar aquest grup de drogues. En el programa de treball hi ha una vuitantena de drogues (Bauer i Franz, 2009).

Altres grups temporals que estan actius o ho han estat recentment són: grup sobre qualitat microbiològica de drogues vegetals i preparats de drogues vegetals (MQH), grup sobre residus de pesticides (PST), grup sobre aigua per extracció (WXT) i, més recentment, un grup sobre extractes (EXT) per a revisar la monografia general d'extractes. Existeix també un grup temporal sobre preparats homeopàtics (HOM): s'encarrega de les drogues vegetals destinades a preparats homeopàtics, però això representa només una petita part de la seva tasca, ja que la major part de productes destinats a homeopatia no són d'origen vegetal.

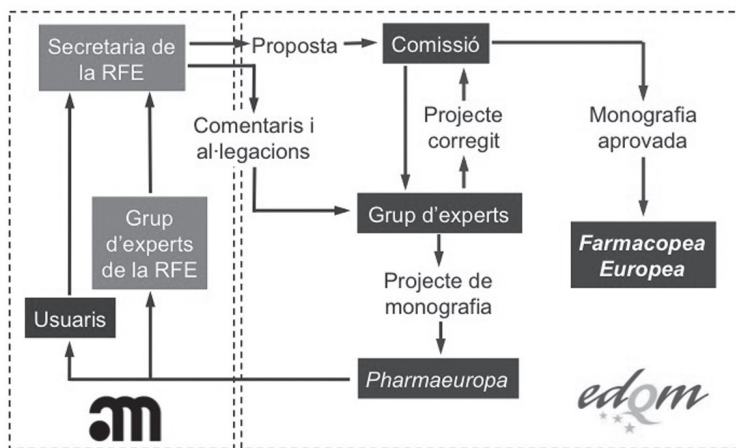
El **procediment d'elaboració d'una monografia** s'esquematitza a la **Figura 11**. Un cop una proposta d'elaboració d'una monografia (procedent d'un dels països signants i amb el suport com a mínim d'un segon país) és aprovada per la Comissió de la *Ph.Eur.*,



aquesta l'assigna al grup d'experts que correspongui. El treball realitzat per part del grup inclou des de la obtenció de mostres i la realització de la posta a punt de mètodes, fins a la validació i realització d'assajos interlaboratori, passant per les tasques de documentació i redacció de protocols i, finalment, del projecte de monografia. Quan aquest es considera prou madur, es publica a la revista *Pharmaeuropa*, que des del 2012 està disponible gratuïtament en format electrònic, per a sotmetre'l a exposició pública. Els comentaris i al·legacions d'usuaris i grups d'experts dels diferents països es canalitzen, a través de l'autoritat de la Farmacopea de cada país, cap al grup de la *Ph.Eur.* encarregat de l'elaboració de la monografia. Un cop revisat el projecte a partir dels comentaris rebuts, aquest es pot sotmetre a una segona ronda d'exposició pública (si les modificacions del projecte prèviament publicat són importants) o enviar-lo a la Comissió de la *Ph.Eur.* (si els canvis han estat menors) per a sotmetre'l a la seva aprovació definitiva. Un cop aprovada, la monografia es publica a la *Ph.Eur.* i entra en vigor al cap de 6 mesos. De tot aquest procés, en vull destacar la possibilitat que tots els usuaris i professionals del camp dels medicaments a base de plantes tenen d'implicar-se en l'elaboració de comentaris i al·legacions durant el procés d'exposició pública. Es més, voldria esperonar-ne la participació, ja que es la manera de disposar, al final, de monografies millors i més útils.

Figura 11

Diagrama de flux per a l'elaboració d'una monografia a la de la Farmacopea Europea on es mostra la interrelació amb les Farmacopees dels països signants del conveni, la *Real Farmacopea Española* (RFE), en el cas d'Espanya.



## Conclusions

Ja per acabar, voldria extreure algunes conclusions del que acabo de dir. La qualitat dels medicaments a base de plantes constitueix un repte, principalment per les **dificultats lligades a les característiques específiques de les drogues i preparats vegetals** que s'utilitzen com a ingredients actius dels mateixos. Entre elles cal destacar:

- La seva variabilitat, lligada tant a factors extrínsecs com intrínsecs.
- La seva complexitat i un coneixement sovint limitat de quins són els constituents actius.
- Les possibles adulteracions i la presència de contaminants.
- La influència dels processos de cultiu, recol·lecció i tractament post-collita.
- La influència dels processos d'extracció.

Es tracta però d'un **repte superable**. Per això cal:

- Tenir com a objectiu la qualitat des d'un bon principi de la cadena productiva.
- Fer recerca aplicada per a millorar el coneixement del producte i optimitzar els processos de producció.
- Validar els processos de producció, treballar sota normes GACP i GMP, sense oblidar les directrius de l'EMA.
- Fer un seguiment i un control estret de totes les etapes de producció.
- Establir especificacions de qualitat, és a dir mètodes de control i criteris d'acceptació.

Sobretot en aquest darrer punt, però també en altres, la Farmacopea Europea, en l'àmbit espanyol dins la *Real Farmacopea Española*, constitueix una eina clau per a la superació del repte i l'establiment i manteniment d'alts nivells de qualitat per als medicaments a base de plantes a la UE. Això és així perquè la *Ph.Eur.* és:

- Un document normatiu consensuat i harmonitzat a nivell internacional per 37 països, que es revisa i s'actualitza constantment.
- Una col·lecció singular de mètodes per a l'anàlisi de drogues i preparats vegetals.
- Una col·lecció àmplia i d'alt nivell de monografies de qualitat d'aquests productes.
- Una eina d'ajut important per l'usuari, tant com a font d'informació com per la disposició de substàncies de referència.

L'elaboració de les seves monografies es transparent i està oberta a tots els usuaris, principalment a través dels períodes d'exposició pública. Els encoratgem decididament a participar-hi, ja que contribuirà a obtenir una Farmacopea millor i més útil.

Ja fa temps que des de la Universitat, en l'àmbit de la formació i la recerca, la *Sociedad Española de Fitoterapia* (SEFIT) i la *Revista de Fitoterapia*, en el camp de la formació i la informació dels professionals, i a través de la col·laboració amb l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) i l'*European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM) del Consell d'Europa, en l'elaboració de la Farmacopea Europea i de la *Real Farmacopea Española*, hem posat els nostres coneixements i bona part dels nostre temps i del nostre esforç al servei de la millora de la qualitat dels preparats fitoteràpics. També, en el marc d'aquesta Acadèmia que avui ens acull com a acadèmic numerari, ens oferim a treballar per a que els ciutadans disposin de millors medicaments i, per tant, que els professionals de la salut disposin de millors eines per al desenvolupament de la seva tasca.

## Bibliografia

- Abou-Arab AAK, Abou Donia MA. Pesticide residues in some Egyptian spices and medicinal plants as affected by processing. *Food Chem.* 2001; 72: 439-45.
- Adzet T, Granger R, Passet J, San Martin R. Le polymorphisme chimique dans le genre *Thymus*: sa signification taxonomique. *Biochem Syst Ecol.* 1977; 5: 269-272.
- Arnason JT, Awang DVC, Blumenthal M, Fitzloff JF, Fong HHS, Hall T, Lu Z, Yat PN. Evaluation of consistency of standardized Asian ginseng products in the Ginseng Evaluation Program. *Herbalgram* 2001; 52: 31-45.
- Arnoldi L, Ballero M, Fuzzati N, Maxia A, Percalli E, Pagni L. HPLC-DAD-MS identification of bioactive secondary metabolites from *Ferula communis* roots. *Fitoterapia.* 2004; 75: 342-354.
- Bateman J, Chapman RD, Simpson D. Possible toxicity of herbal remedies. *Scott Med J.* 1998; 43 (1): 7-15.
- Bauer R, Franz G. Modern European monographs for quality control of chinese herbs. *Planta Med.* 2010; 76: 2004-2011.
- Bauer R, Tittel G. Quality assessment of herbal preparations as a precondition of pharmacological and clinical studies. *Phytomedicine.* 1996; 2 (3): 193-198.
- Bauer R. Quality criteria and standardization of phytopharmaceuticals: Can acceptable drug standards be achieved. *Drug Inf J.* 1998; 32: 101-110.
- Boerner RJ, Sommer H, Berger W, et al. Kava-Kava extract LI 150 is as effective as opipramol and buspirone in generalised anxiety disorder: an 8-week random ized, double-blind, multi-centre clinical trial in 129 out-patients. *Phytomedicine.* 2003; 10: 38-49.
- Bos R, Woerdenbag HJ, van Putten FMS, Hendriks H, Scheffer JJC. Seasonal variation of the essential oil, valerenic acid and derivatives, and valepotriates in *Valeriana officinalis* roots and rhizomes, and the selection of plants suitable for phytomedicines. *Planta Med.* 1998; 64 (2): 143-147.
- Busch J, Allmann I, Hölz H, Klötzel M, Kühn M, Mackiw T, Riegert U, Steinhoff B. Evaluation of the risk of aflatoxin contamination in fresh medicinal plants *Pharmeuropa Bio Sci Notes* 2012: 39-54.
- Busse W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. *Drug Inf J.* 2000; 34: 15-23.
- Cañigueral S, Tschopp R, Ambrosetti L, Vignutelli A, Scaglione F, Petrini O. The development of herbal medicinal products: quality, safety and efficacy as key factors. *Pharm Med.* 2008; 22 (2): 107-118.
- Cañigueral S, Vanaclocha B, Vila R. Principios Fitoterapéuticos. In: Salazar M, Peralta C, Pastor J (Eds.) *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica.* 2ª Edición. Capítulo 36, pp. 542-562. Madrid: Ed. Médica Panamericana. 2009.
- Cañigueral S. Bases para el desarrollo racional de la Fitoterapia. *Revista de Fitoterapia.* 2009; 9 (Supl. 1): 17-20.,
- Cañigueral S. Las monografías de calidad seguridad y eficacia en el uso racional de los preparados a base de plantas medicinales. *Revista de Fitoterapia.* 2006; 6 (S1): 25-29.
- Chan K. Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines. *Chemosphere.* 2003; 52 (9):1361-1371.
- Chung KF, McCusker M, Page P, Dent G, Guinot P, Barnes PJ. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *The Lancet* 1987; 329 (8527): 248-250.
- Darrow K, Bowers MD. Phenological and population variation in iridoid glycosides of *Plantago lanceolata* (Plantaginaceae). *Biochem Syst Ecol.* 1997; 25: 1-11.
- De Smet P. Overview of herbal quality control. *Drug Inf J.* 1999; 33 (3): 717-724.
- De Vasconcelos Silva MG, Craveiro AA, Abreu Matos FJ, Machado MIL, Alencar JW. Chemical variation during daytime of constituents of the essential oil of *Ocimum gratissimum* leaves. *Fitoterapia.* 1999; 70: 32-34.
- Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva

- 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea de 30.4.2004, L136: 85-90.
- Eckert C, Lutz C, Breitkreutz J, Woertz K. Quality control of oral herbal products by an electronic tongue - Case study on sage lozenges. *Sensors Actuators B* 2011; 156: 204-212.
- EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care). *European Pharmacopoeia*. 7<sup>th</sup> ed. Including Supplements 7.1 to 7.8. Strasbourg: Council of Europe, 2010-2013.
- EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care). Heavy metals in herbal drugs and fatty oils (2.4.27). *Pharmaeuropa* 2012, 24 (2): 15-18.
- EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care). *European Pharmacopoeia*. 8<sup>th</sup> ed. Strasbourg: Council of Europe, 2013.
- Ernst E. A reevaluation of kava. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64: 415-417.
- Ernst E. Contamination of herbal medicines. *Pharm J*. 2005; 275: 167-168.
- ESCOP. *ESCOP Monographs. The scientific foundation for herbal medicinal products*. 2<sup>nd</sup> ed. Exeter: European Scientific Cooperative For Phytotherapy, 2003.
- ESCOP. Cimicifugae rhizoma. Black cohosh. In *ESCOP Monographs. The scientific foundation for herbal medicinal products. Online Series*. Exeter: European Scientific Cooperative For Phytotherapy, 2011.
- Fajer ED, Bowers MD, Bazzaz FA. The Effect of nutrients and enriched CO<sub>2</sub> environments on production of carbon-based allelochemicals in *Plantago*: A test of the carbon/nutrient balance hypothesis. *Am Nat*. 1992; 140 (4): 707-723.
- FDA (*Food and Drug Administration*) FDA approves first anti-diarrheal drug for HIV/AIDS patients [nota de prensa]. Silver Spring, MD: US FDA; December 31, 2012. Disponible a: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333701.htm?source=govdelivery](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333701.htm?source=govdelivery). Consultat: 10/09/2013.
- Franz G, Vlietinck A. 2001. Results and methods of work of the european pharmacopoeia. Proceedings of the International Symposium on Herbal Medicinal Products: Quality Evaluation. Contribution of the European Pharmacopoeia. *Pharmaeuropa*, nombre especial (Febrer 2001), pp.: 17-25.
- Gobbo-Neto L, Lopes NP. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Quim. Nova*. 2007; 30 (2): 374-381.
- Gray DE, Pallardy SG, Garret HE, Rottinghaus GE. Effect of acute drought stress and time of harvest on phytochemistry and dry weight of St. John's wort leaves and flowers. *Planta Med*. 2003; 69: 1024-1030.
- Harris ESJ, Cao S, Littlefield BA, Craycroft JA, Scholten R, Kaptchuk T, Fu Y, Wang W, Liu Y, Chen H, Zhao Z, Clardy J, Woolf AD, Eisenberg DM. Heavy metal and pesticide content in commonly prescribed individual raw Chinese Herbal Medicines. *Sci Total Environ*. 2011; 409: 4297-4305.
- HMPC. Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products in the SPC. EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 (26.07.2007). London: European Medicines Agency, 2007.
- HMPC. Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin. EMEA/HMPC/246816/2005 (20.02.2006). London: European Medicines Agency, 2006.
- Kazi T, Hussain N, Bremner P, Slater A, Howard C. The application of a DNA-based identification technique to over-the-counter herbal medicines. *Fitoterapia* 2013, 87: 27-30.
- Kim SK, Sakamoto I, Morimoto K, Sakata M, Yamasaki K, Tanaka O. Seasonal variation of saponins, sucrose and monosaccharides in cultivated ginseng roots. *Planta Med*. 1981; 42 (6): 181-186.
- Kitagawa I, Taniyama T, Shibuya H, Noda T, Yoshikawa M. Chemical studies on crude drug processing: V. On the constituents of ginseng radix rubra (2). Comparison of the constituents of white ginseng and red ginseng prepared from the same *Panax ginseng* root. *J Pharm Soc Jpn*. 1987; 107: 495-505.
- Kosalec I, Cvek J, Tomi S. Contaminants of medicinal herbs and herbal products. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2009; 60: 495-501.

- Lang F, Stumpf H. Considerations on future pharmacopoeial monographs for plant extracts. *Pharmaeuropa*. 1999; 11 (2): 268-276.
- Lemli J, Cuveele J. Les transformations des hétérosides anthroniques pendant le séchage des feuilles de *Cassia senna* et de *Rhamnus frangula*. *Planta Med*. 1978; 34: 311-318.
- Lichius JJ, Muth C. The inhibiting effects of *Urtica dioica* root extracts on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse. *Planta Med*. 1997; 63:307-310.
- List PH, Schmidt PC. *I farmaci di origine vegetale. Tecnologia di estrazione dalle piante medicinali*. Milán: Ed. U. Hoepli, 1989.
- Lubbea A, Verpoorte R. Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials. *Ind Crop Prod*. 2011; 34: 785-801.
- MAGRAMA (Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente) *Anuario de Estadística Forestal 2010*. Madrid: MAGRAMA, 2013a Disponible a: [http://www.magrama.gob.es/es/biodiversidad/estadisticas/AEF\\_2010\\_final\\_tcm7-226979.pdf](http://www.magrama.gob.es/es/biodiversidad/estadisticas/AEF_2010_final_tcm7-226979.pdf). Consultat: 10/09/2013.
- MAGRAMA (Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente) *Anuario de Estadística Forestal 2009*. Madrid: MAGRAMA, 2013b. Disponible a: [http://www.magrama.gob.es/es/biodiversidad/estadisticas/AEF\\_2009\\_DOCUMENTO\\_COMPLETO\\_tcm7-215486.pdf](http://www.magrama.gob.es/es/biodiversidad/estadisticas/AEF_2009_DOCUMENTO_COMPLETO_tcm7-215486.pdf). Consultat: 10/09/2013.
- Mrljanová M, Tekel'ová D, Felklová M, Reinöhl V, Tóth J. The influence of the harvest cut height on the quality of the herbal drugs *Melissae folium* and *Melissae herba*. *Planta Med*. 2002; 68 (2): 178-180.
- Mukherjee PK, Ponnusankar S, Venkatesh P. Synergy in herbal medicinal products: concept to realization. *Ind J Pharm Educ Res*. 2011; 45 (3): 210-217.
- Napolitano JG, Gödecke T, Rodríguez-Brasco MF, Jaki BU, Chen SN, Lankin DC, Pauli GF. The tandem of full spin analysis and qHNMR for the quality control of botanicals exemplified with *Ginkgo biloba*. *J Nat Prod* 2012, 75: 238-248.
- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1980 to 2010. *J Nat Prod* 2012; 75: 311–335.
- Nortier JL, Martínez MCM, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, Depierreux MF, De Pauw L, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Vanherweghem JL. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000; 342: 1686-1692.
- Peñuelas J, Llusà J. Effects of carbon dioxide, water supply, and seasonality on terpene content and emission by *Rosmarinus officinalis*. *J Chem Ecol*. 1997; 26 (4): 979-993.
- Perry BB, Burgess EJ, Rodríguez Guitián MA, Romero Franco R, López Mosquera E, Smallfield BM, Joyce NI, Littlejohn RP. Sesquiterpene lactones in *Arnica montana*: helenalin and dihydrohelenalin chemotypes in Spain. *Planta Med*. 2009; 75: 660-666.
- Posadzki P, Watson L, Ernst E. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *Eur J Clin Pharmacol* 2013, 69: 295-307.
- Reich E, Schibli A, DeBatt A. Validation of high-performance thin-layer chromatographic methods for the identification of botanicals in a cGMP environment. *J AOAC Int* 2008; 91: 13–20.
- Reich E, Widmer V. Plant Analysis 2008 – Planar Chromatography. *Planta Med*. 2009; 75: 711-718.
- Reich E., Schibli, A. 2006. *High-Performance Thin-Layer Chromatography for the Analysis of Medicinal Plants*. New York, Stuttgart: Thieme. 2006.
- Salgueiro L, Martins AP, Correia H. Raw materials: the importance of quality and safety. A review. *Flavour Fragr J*. 2010 25: 253-271.
- Santos L, Marín S, Sanchís V, Ramos AJ. Mycotoxin in Medicinal/Aromatic Herbs – a Review. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* 12 (2): 119-142.
- Saper RB, Kales SN, Paquin J, Burns MJ, Eisenberg DM, Davis RB, Phillips RS. Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. *JAMA*. 2004; 292 (23): 2868-2873.
- Schmidt TJ, Bomme U, Alfermann AW. Sesquiterpene lactone content in leaves of *in vitro* and field cultivated *Arnica montana*. *Planta Med*. 1998; 64, 268-270.

- Shorey RR, Tiwari A. Random amplified polymorphic DNA (RAPD) for identification of herbal materials and medicines - A review. *J Sci Ind Res.* 2011; 70: 319-326.
- Shohet D, Wills RBH. Effect of postharvest handling on valerenic acids content of fresh valerian (*Valeriana officinalis*) root. *J Sci Food Agric.* 2006; 86:107-110.
- Sodati, F. *Panax ginseng*: Standardization and biological activity. In Cutler SJ, Cutler HG (Eds.) *Biologically Active Natural Products: Pharmaceuticals.* pp 209-232. Washington: CRC Press. 1999.
- Soldati F, Tanaka O. *Panax ginseng*: Relation between age of plant and content of ginsenosides. *Planta Med.* 1984; 50 (4):351-2.
- Southwell IA, Bourke CA. Seasonal variation in hypericin content of *Hypericum perforatum* L. (St. John's Wort). *Phytochemistry* 2001; 56: 437-441.
- Sprecher E. Ginseng - miracle drug or phytopharmakon? *Apoth J.* 1987; 9: 52-61.
- Stahl-Biskup E. Essential oil chemistry of the genus *Thymus* - a global view. In Stahl-Biskup E, Sáez X (Eds) *Thyme. The genus Thymus.* Capitól 3, pp 75-124. London: Tylor and Francis, 2002.
- Stuhlfauth T, Fock HP. *J Agron Crop Sci.* 1990; 164 (3): 168-173. Effect of whole season CO<sub>2</sub> enrichment on the cultivation of a medicinal plant, *Digitalis lanata*.
- Techen N, Pan Z, Scheffler BE, Khan IA. Detection of *Illicium anisatum* as adulterant of *Illicium verum*. *Planta Med.* 2009; 75: 392-395.
- Ulrich-Merzenich G, Zeitler H, Jobst D, Panek D, Vetter H, Wagner H. Aplicación de las tecnologías ómicas a la Fitoterapia. *Revista de Fitoterapia* 2007; 7 (2): 115-129.
- Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, Vanberweghem JL. Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet* 1994; 343: 174.
- Wagner H. New targets in the Phytopharmacology of plants. In: Ernst E (Ed.) *Herbal medicine, a concise overview for healthcare professionals.* pp 34-42. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000.
- Wallaart TE, Pras N, Beekman AC, Quax WJ. Seasonal variation of artemisinin and its biosynthetic precursors in plants of *Artemisia annua* of different geographical origin: proof for the existence of chemotypes. *Planta Med.* 2000; 66 (1): 57-62.
- Wang GW, Hu WT, Huang BK, Qin LP. *Illicium verum*: A review on its botany, traditional use, chemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol.* 2011; 136: 10-20.
- Whittona PA, Laua A, Salisburyb A, Whitehousec J, Evans CS. Kava lactones and the kava-kava controversy. *Phytochemistry.* 2003; 64: 673-679.
- WHO (World Health Organization). *WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants.* Geneva: WHO, 2003.
- WHO (World Health Organization). *WHO monographs on selected medicinal plants.* Volume 1. Geneva: WHO, 1999.
- WHO (World Health Organization). *WHO monographs on selected medicinal plants.* Volume 2. Geneva: WHO, 2002.
- WHO (World Health Organization). *WHO monographs on selected medicinal plants.* Volume 3. Geneva: WHO, 2007.
- WHO (World Health Organization). *WHO monographs on selected medicinal plants.* Volume 4. Geneva: WHO, 2009.
- WHO (World Health Organization). *Quality control methods for herbal materials.* Updated edition. Geneva: WHO, 2011.
- Williamson EM. Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine.* 2001; 8 (5): 401-409.
- Yuan X, Chapman RL, Wu Z. Analytical methods for heavy metals in herbal medicines. *Phytochem Anal.* 2011; 22: 189-198.







## Discurs de contestació

A càrrec de l'Acadèmic Numerari Emèrit

**Molt Il·lustre Dr. Josep Iglesias Anglés**

Excel·lentíssim Sr. President de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,

Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,

Digníssimes autoritats,

Companys i amics, senyores i senyors,

Una vegada més, he d'agrair profundament a la Junta de Govern d'aquesta Reial Acadèmia el que m'hagi confiat la contestació al discurs d'ingrés d'un nou Acadèmic Numerari. Sempre és un privilegi ocupar aquesta tribuna per manifestar els sentiments de joia, esperança i satisfacció que la Corporació experimenta, cada vegada que veu augmentar la família d'Acadèmics que la conformen.

Però és que avui em sento especialment feliç i honorat, degut a les especials circumstàncies que concorren en el recipiendari, entre les quals en destacaria una remarcable vocació docent (heretada sens dubte del seu pare, mestre d'escola), una incansable activitat investigadora, i una qualitat humana excepcional, acreditades abastament en 3 dècades de profitosa convivència com a alumne, col·laborador i company a la Facultat de Farmàcia de Barcelona, de la qual n'ha derivat una forta i perdurable amistat.

Molta "culpa" dels mèrits i fites assolides pel Dr. Cañigueral la tenen també la seva esposa, Dra. Roser Vila, la qual li ha donat sempre ajut i suport, tant en l'àmbit professional com familiar, i les seves estimades filles Núria i Roser, que han completat la felicitat d'una llar modèlica.

Tal com marquen els cànons, passem ara a exposar, de manera molt resumida, alguns trets biogràfics del Dr. Salvador Cañigueral Folcarà:

Nascut el 7 d'Octubre del 1959 a Rabós d'Empordà (Girona), es va llicenciar en Farmàcia (1981), obtenint tot seguit el grau (1982) i el doctorat en Farmàcia per la Universitat de Barcelona (1986), sempre amb les màximes qualificacions, culminades amb el Premi Extraordinari de Doctorat (Curs 1986-87). Va completar la seva formació amb el Prof. K. Hostettmann, a la Universitat de Lausanne (Suïssa), i el Prof. G. Franz, a la Universitat de Regensburg (Alemanya).

Des del 1987 és Professor Titular d'Universitat a la Facultat de Farmàcia de Barcelona, on ensenya Farmacognòsia. Conjuntament amb la Dra. Roser Vila, van ser els primers a Espanya dedicats a impartir Fitoteràpia com a assignatura diferenciada, i que actualment figura tant al pla docent de l'ensenyament de Farmàcia com al de Nutrició Humana i Dietètica. En l'àmbit de postgrau, el Dr. Cañigueral participa en programes de la Facultat de Farmàcia de Barcelona i també en el màster sobre aromes que s'imparteix a la Facultat de Química de la Universitat de Montpeller. Per altra part, col·labora habitualment amb

les universitats de Viena (Àustria) i de Liège (Bèlgica), rebent estudiants per a realitzar el treball de fi de carrera, i és membre del *Permanent Scientific Advisory Board del Centro de Estudios Farmacêuticos* de la Universitat de Coimbra (Portugal).

Ha impartit i sovint organitzat nombrosos cursos de formació en els camps de la Farmacognòsia i la Fitoteràpia, no només a Espanya, si no també a Argentina, Brasil, Colòmbia, Cuba, Costa Rica, Equador, Guatemala, Mèxic, Nicaragua, Panamà, Perú i Portugal.

Les seves investigacions giren al voltant de la química i l'activitat biològica de les plantes medicinals. Dins dels aspectes químics, destaquen els seus estudis sobre la composició d'olis essencials i la seva variabilitat infraespecífica, particularment en espècies de la família de les Labiades i de Piperàcies. També ha treballat en el camp dels flavonoides, els polisacàrids i altres grups químics. En relació amb l'activitat biològica, ha desenvolupat estudis sobre les accions antiinflamatòria, antifúngica, antioxidant i immunomoduladora de diverses espècies vegetals, principalment de països llatinoamericans. Finalment, part de la seva activitat es dedica al desenvolupament de mètodes de control de qualitat de preparats vegetals destinats a la preparació de medicaments, complements alimentaris, pinsos i cosmètics. Interessat per la recerca aplicada, actualment desenvolupa bona part de la seva recerca en col·laboració amb indústries del sector. Ha estat membre del *Scientific Advisory Board* de l'empresa farmacèutica suïssa Pharmaton S.A.

És autor de més de cent treballs de recerca, la majoria d'ells publicats en revistes internacionals, i ha presentat més de 200 comunicacions a congressos, la major part de caràcter internacional, tant en forma de conferències, com de comunicacions orals i pòsters. Ha dirigit 7 Tesis doctorals. També és autor o editor de 6 llibres i 10 capítols de llibres sobre plantes medicinals, Fitoteràpia i Història de la Ciència, i de més de 30 articles de divulgació professional: en aquest àmbit, es fundador (conjuntament amb el Dr. Bernat Vanaclocha) i actual editor científic de la *Revista de Fitoterapia*. Ha actuat com a *referee* de nombroses revistes internacionals i com a membre dels comitès editorials de les revistes *Planta Medica* i *Phytomedicine*, entre altres.

És Acadèmic Corresponent d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia (2000), soci fundador i president de la *Sociedad Española de Fitoterapia* (SEFIT), així com membre dels Consells directius de l'ICMAP (*International Council for Medicinal and Aromatic Plants*) i l'*European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOP). A més, ha estat membre del Consell directiu de la *Society for Medicinal Plant Research* (GA) i fou el president del comitè organitzador del *50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research* (Barcelona, 2002). Ha actuat com a membre del comitè científic de 25 congressos internacionals i 7 nacionals.

Ha sigut president (1997-2002) del grup de Fitoteràpia del Formulari Nacional espanyol i des del 1992 forma part del grup d'experts de la Reial Farmacopea Espanyola, actuant com a president del Grup d'experts de Fitoquímica (1999-) i formant part, des del 2010, de la Comissió Nacional de l'esmentada Farmacopea. És representant d'Espanya

en els grups de Fitoquímica 13A (2005-) i 13B (1999-), i el grup d'Extractes (2012-) de la Farmacopea Europea, on, des de 2011, actua com a president del grup 13A. És, a més, membre del comitè d'olis essencials de la Agència Espanyola de Normalització (AENOR) i del panell d'experts externs de la EMA (Agència Europea del Medicament).

Pel que fa a la projecció vers la professió farmacèutica, podríem assenyalar dos eixos principals en l'actuació del Dr. Cañigueral:

1<sup>er</sup>. Una especial dedicació al foment de la Fitoteràpia, destacant-ne: a) la potenciació de la docència, tant als estudis de pregrau com els de postgrau i la formació continuada; b) el subministrament d'eines d'informació fiables per als professionals de la salut (Revista de Fitoteràpia, llibres, pàgina web), i c) el desenvolupament d'àmbits de trobada, formació i intercanvi de professionals (tant a Espanya com a nivell internacional), particularment amb la fundació de la SEFIT i a través d'ESCOP i el Consejo Iberoamericano de Fitoteràpia (CIAF), del qual en va impulsar la fundació com a federació de les societats de fitoteràpia d'Espanya, Portugal i diversos països de Llatinoamèrica.

2<sup>on</sup>. La preocupació per la qualitat dels medicaments a base de plantes, que l'ha portat a col·laborar estretament amb la *Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios*, sobretot a través de la *Real Farmacopea Española*, i la *Farmacopea Europea*.

Aquests dos eixos motiven i justifiquen plenament l'elecció com Acadèmic del Dr. Cañigueral i la temàtica del seu discurs d'ingrés. Un cop llegit o escoltat, la primera impressió és que ens trobem davant d'un Professor Universitari de primera línia, que ha presentat una lliçó magistral. Des de la introducció fins a les conclusions, trobem una exposició exacta, precisa i ordenada de les definicions, característiques i problemàtica que comporta la utilització dels medicaments i preparats vegetals pel que fa a qualitat, i la transcendència d'aquesta en l'eficàcia i la seguretat.

Seria presumptuós per la meua part discutir cap dels apartats que integren la obra: estan abastament documentats i en la meua opinió constitueixen un manual perfecte de consulta per als interessats en l'estudi i la utilització de les plantes medicinals. Així que només exposaré unes petites acotacions a la mateixa.

Veiem com una de les dificultats lligades a la qualitat dels medicaments a base de plantes és la variabilitat dels materials de procedència. Són molt il·lustratius els exemples aportats a la memòria, alguns dels quals he tingut ocasió de comprovar personalment. Recordem-ne un: l'existència de quimiotipus en el cas de *Thymus vulgaris* L. Fa bastants anys, tot recol·lectant individus de farigola amb el Dr. Adzet, a la vora d'Alcañiz, vàrem trobar una població d'exemplars que desprenien una marcada olor a eucaliptus, molt diferent de la de les farigoles comunes als nostres boscos. Treballs posteriors van confirmar que estàvem davant d'una raça química, genèticament estable, de *T. vulgaris*, amb un elevat contingut en 1,8-cineol.

També es fixa el Dr. Cañigueral en la complexitat de les drogues i preparats vegetals, formats per un elevat nombre de constituents, ja siguin farmacològicament actius, co-

adjuvants o inerts, quan no potencialment productors d'efectes indesitjables o fins i tot desconeguts. A més a més, la presència de contaminants, tant químics com biològics, i l'existència d'elements estranys, adulteracions i falsificacions que comprometen la pureza de les drogues, dificulten molt el desenvolupament de mètodes de control de qualitat dels medicaments que en deriven.

Personalment, l'haver gaudit d'una dilatada vida acadèmica i professional m'ha permès viure a les darreres dècades uns extraordinaris avenços de la ciència, entre els quals, el perfeccionament dels mètodes d'anàlisi de materials vegetals, ja siguin drogues, extractes, preparats o medicaments ja acabats. Recordo que el primer procediment d'assaig d'un producte vegetal que em van ensenyar, als anys 50 del segle passat, va ser el del midó de blat per a usos farmacèutics: consistia en la correcta verificació dels caràcters organolèptics i l'observació microscòpica dels grans; però, sobretot, era fonamental comprovar l'absència d'invasió d'àcars; des del punt de vista químic, es podia hidrolitzar i valorar-lo amb un Fehling. Per a drogues organitzades, molt sovint era suficient el seu estudi morfo-anatòmic i la pràctica d'unes senzilles reaccions d'identificació i/o valoració dels seus principis; si la droga era farmacològicament molt activa, calia un assaig biològic. Mai no m'hagués pogut imaginar que amb el pas dels anys veuria un creixement tan espectacular dels procediments analítics, fins arribar al grau de desenvolupament actual.

Avui dia, i tal com acabem de veure en el discurs del Dr. Cañigueral, els codis de referència per a tots els àmbits relacionats amb el medicaments i per tant els que estableixen la qualitat dels que contenen ingredients procedents de plantes, són les Farmacopees. Concretament ens interessen la *Real Farmacopea Española*, (RFE), d'obligat compliment al nostre país, de la qual se'n va publicar la 1<sup>a</sup> Edició l'any 1997, en compliment de la Llei del Medicament, i que s'ha anat actualitzant fins a la 4<sup>a</sup>. Ed., publicada el 14 de juliol de 2011. Conté íntegrament les monografies de la *European Pharmacopoeia* (Ph.Eur.), 6<sup>a</sup> Ed., a més d'altres peculiars espanyoles que s'hi ha anat afegint. El proper gener de 2014 entrarà en vigor la 8<sup>a</sup>. Ed. de la Ph.Eur. als 36 Estats membres (i per tant afecta també a Espanya), aquesta serà, doncs, properament, la legislació més actualitzada sobre el tema.

Doncs bé, el Dr. Cañigueral ha participat activament com a expert, des de fa més de 20 anys, en el disseny de diverses monografies i mètodes analítics recollits en les esmentades publicacions. Durant aquests anys, s'ha interessat per la modernització dels mètodes, amb la substitució gradual, per exemple, de mètodes espectrofotomètrics de valoració per mètodes cromatogràfics instrumentals, com la cromatografia de líquids d'alta resolució (HPLC) i la cromatografia de gasos. També en l'àmbit de la identificació de les drogues ha treballat en la modernització dels mètodes d'anàlisi per cromatografia en capa fina, amb la incorporació de la cromatografia en capa fina d'alta resolució (HPTLC) i la seva instrumentalització, que ha permès millorar radicalment la reproductibilitat i el registre documental dels resultats. Sense defugir, doncs, de les tècniques més modernes i sofisticades, hi ha aportat la seva experiència per afavorir, sempre que fos possible, la incorporació de protocols a l'abast de la majoria de laboratoris.

Per acabar, voldria exposar una dificultat afegida que afecta els medicaments a base de plantes, degut a la seva complexitat, enfront dels que contenen molècules químiques definides. Un cop comercialitzats, s'ha de fixar una data de caducitat als envasos, per tal d'assegurar-ne la integritat dels ingredients, que més o menys ràpidament es deterioren amb el pas del temps i poden comportar una pèrdua d'eficàcia o fins i tot produir efectes indesitjables. Cal, doncs, estudiar l'estabilitat dels medicaments. En els que son a base de plantes, la seva complexitat representa una dificultat a vèncer, més si pensem que sovint son barreges de diversos productes, com drogues o extractes, ja de per si complexos. L'aplicabilitat dels mètodes de control de la Farmacopea als requeriments dels estudis d'estabilitat també ha sigut una preocupació del Dr. Cañigueral.

Només d'aquesta manera, aplicant rigorosament els mètodes de control establerts en les Farmacopees i aprofitant els coneixements que el Dr. Cañigueral ens acaba d'explicar, es podrà mantenir i augmentar el prestigi dels medicaments a base de plantes, moltes vegades amenaçat o posat en entredit per ignorància o mala fe.

Estic en condicions d'assegurar que, quan l'Excm. Sr. President procedeixi en breu a lliurar el Diploma i la Medalla d'Acadèmic de Número al Professor Salvador Cañigueral i Folcarà, estarà donant entrada a una de les personalitats que més sap de plantes medicinals a nivell nacional i m'atreviria a dir internacional. Sense cap mena de dubte, ha de contribuir amb el seu treball i futures col·laboracions a enriquir el nivell científic i augmentar el prestigi de la nostra Acadèmia.

Una vegada més, moltes gràcies al nostre President i a la Junta de Govern, per haver possibilitat la meua intervenció en aquest acte, i a tots vostès per la seva atenció.



---

# Índex

Agraiments	5
Medicaments a base de plantes: el repte de la qualitat i la Farmacopea com a eina per a assolir-la	9
Introducció	9
El repte de la qualitat	11
Variabilitat dels materials biològics	11
- Factors extrínsecs	12
- Factors intrínsecs	15
Influència dels processos de cultiu, recol·lecció i tractament post-collita	16
Complexitat de les drogues i preparats vegetals i coneixement dels constituents actius.	19
Influència del procés d'extracció	21
Possibles contaminants	23
Control de qualitat i Farmacopea	27
Objectius i mètodes de control	27
La Farmacopea Europea en el control de qualitat de drogues i preparats vegetals	29
Conclusions	33
Bibliografia	35
Discurs de contestació	41

1511 Concordia  
de Barcelona



REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA