



Symposium Internacional

Productos a base de plantas medicinales: Evaluación de la calidad

Contribución de la Farmacopea Europea

Niza, 16-17 de Noviembre del 2000

Consuelo Platas del Vas

Profesionales del área de la calidad de los medicamentos de 25 países europeos, Israel, Estados Unidos y Tailandia han participado en el symposium internacional sobre la evaluación de la calidad de las plantas medicinales y sus preparados, organizado por el Departamento Europeo de la Calidad del Medicamento (EDQM, European Directorate for the Quality of Medicines) del Consejo de Europa.

Estos profesionales representaban a las autoridades nacionales y europeas para el registro de medicamentos, secretarías de las farmacopeas nacionales, asociaciones profesionales (AESGP Association Européenne des Spécialités Pharmaceutiques Grand Public, ESCOP European Scientific Cooperation on Phytotherapy), universidades e industria farmacéutica.

El principal objetivo del symposium era recoger información para la futura dirección de trabajo sobre el desarrollo de las monografías de la Farmacopea Europea. Ello implicaba compartir con los principales usuarios los diferentes puntos de vista y experiencias, y también examinar la situación actual con respecto a la calidad de las drogas vegetales utilizadas en la industria farmacéutica.

La reunión fue abierta por la Dra. A. Artiges, Directora del EDQM, que valoró la importancia de la contribución de la Farmacopea Europea en la evaluación de la calidad de las drogas vegetales mediante la elaboración y publicación de monografías, que son reconocidos estándares de calidad. Asimismo, señaló el reconocimiento internacional de los productos a base de plantas medicinales como medicamentos.

La conferencia inaugural fue impartida por el Prof. Dr. F. Kemper, quien destacó el impacto y la contribución de la Fitoterapia en la medicina moderna, así como las peculiaridades de este tipo de pro-

ductos tanto en sus aspectos legales, de calidad, clínicos y de consumo. Valoró la importancia de la colaboración de organizaciones no gubernamentales y remarcó la evidente necesidad de una armonización europea para garantizar la calidad, seguridad y eficacia en la comercialización de estos productos.

El symposium se dividió en cinco sesiones.

La primera sesión trató sobre armonización europea.

La Sra. K. Brønnum, miembro del Grupo de Trabajo sobre los Preparados a base de Plantas Medicinales (HMPWP Herbal Medicinal Products Working Party o HMPWG Herbal Medicinal Products Working Group) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA-European Medicines Agency), definió el HMPWP como un foro para el intercambio de experiencias entre los estados miembros de la Unión Europea en el campo de las plantas medicinales, siendo el primer objetivo evitar la necesidad de arbitrajes en el reconocimiento mutuo previsto por el procedimiento descentralizado de registro de medicamentos. Presentó las directrices elaboradas por el grupo de trabajo en el ámbito de la calidad y su situación actual:

- Quality of Herbal Medicinal Products (EMA/HMPWG/9/99). Presentada al Grupo de Trabajo sobre Calidad (QWP Quality Working Party) del CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) de la EMA.

- Specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal drugs preparations (herbal drugs) and herbal medicinal products (EMA/HMPWG/19/99) basada en la ICH Q6A, de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH International Conference on Harmonisation). En vigor desde mayo de 2000.



- Tabular formats specific to herbal medicinal products (EMA/HMPWG/16/99). Notice to Applicants. Presentada al NtAWP.
- Concerning chemical, pharmaceutical and biological documentation for vegetable/herbal medicinal products (EMA/HMPWG/8/99). Notice to Applicants, volumen 2B, parte II. Presentada al NtAWP.
- Good agricultural and collection practice for starting material of herbal origin (EMA/HMPWP/31/99). Presentada al QWP.

El Prof. G. Franz y el Prof. A. Vlietinck, presidentes, respectivamente, de los grupos de expertos 13B y 13A (Fitoquímica) de Farmacopea Europea, presentaron los resultados y los métodos de trabajo de la Farmacopea Europea correspondientes a dichos grupos. Consideraron necesaria la elaboración de monografías muy detalladas para estos productos. Teniendo en cuenta que son mezclas complejas de muchos constituyentes su caracterización es difícil. Además, se señaló la influencia que tiene sobre su calidad el origen, momento y condiciones de recolección, y condiciones de conservación. Todo ello debe tenerse en cuenta en las monografías correspondientes con el objetivo de conseguir una calidad reproducible que garantice su seguridad y eficacia.

J.F. Dechamp, miembro de la AESGP, señaló las diferentes situaciones legales en los distintos estados miembros de la UE, de tal manera que un mismo producto en unos estados es considerado medicamento y en otros no. Espera que con la Directiva 1999/83/EC se consiga mayor transparencia para la evaluación de los productos de uso bien establecido. Debería adoptarse el concepto del uso tradicional lo cual simplificaría el registro de algunos de estos productos.

El Prof. F. Kemper, presidente de ESCOP, comentó el problema derivado de la dificultad para que algunos productos cumplan con los requerimientos establecidos en la Directiva 65/65/EEC. Para resolver esta situación propone el desarrollo de una directiva especial. Considera que mezclas complejas de sustancias producidas por diferentes fabricantes nunca son idénticas y propone el concepto de suficientemente idéntico, sí la especificación es la misma y no existen en el proceso de fabricación diferencias relevantes que afecten a la seguridad del preparado.

La segunda sesión trató de los puntos de vista y experiencias de las autoridades nacionales sobre la evaluación de solicitudes de registro.

La Dra. L. Anderson, de la Agencia de Control de Medicamentos del Reino Unido (MCA -Medicines

Control Agency-), informó del relativamente pequeño número de solicitudes de registro para este tipo de productos que recibe su Agencia. Los problemas encontrados en la evaluación están relacionados con la calidad, por lo que no se puede garantizar su seguridad, y la frecuente falta de información sobre el perfil fitoquímico de los lotes utilizados en los estudios clínicos.

M.A. Sawaaya, de la Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, indicó que en Francia las plantas medicinales y sus preparados están sujetos a las regulaciones generales para medicamentos. Existe una lista de productos que presentan un uso bien establecido para los que la solicitud de registro de los productos contemplados en dicha lista es de tipo "abreviado".

El Dr. K Reh, del Instituto alemán para los medicamentos y productos sanitarios (BfArM -Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte-), revisó las especificaciones recogidas en las monografías y señaló la conveniencia de disponer, para determinadas plantas, de métodos más específicos alternativos a los existentes en la Farmacopea Europea.

La tercera sesión trató sobre las especificaciones y monografías de la Farmacopea Europea

El Dr. L. Kabelitz de los laboratorios PhytoLab (Alemania), propuso modificaciones a la monografía 5.1.4. (Calidad microbiológica de las preparaciones farmacéuticas). Entre ellas consideró que el límite para *Escherichia coli* debería ser incrementado, y que un límite de 108 aerobios totales /g debería ser aceptado.

Dr. B. Klier de los laboratorios PhytoLab (Alemania), en su ponencia sobre contaminantes concluyó que a pesar de los numerosos potenciales contaminantes, son muy pocas las drogas vegetales afectadas, y recordó que la cantidad consumida al día es muy pequeña. No obstante, teniendo en cuenta que todos los posibles riesgos tienen que ser controlados, en los métodos y las especificaciones que se establezcan hay que considerar las peculiaridades de los materiales que se analizan, entre ellos el efecto matriz. En cuanto a métodos propuso aprovechar la experiencia que se tiene en el control de alimentos.

Esta sesión finalizó con la ponencia del Dr. F. Lang de los laboratorios del Dr. W. Schawbe Pharmaceuticals (Alemania), indicando que una identificación inequívoca de estos productos contribuye a su seguridad en cuanto a posibles falsificaciones y adulteraciones. Remarcó que el perfil cromatográfico está alcanzando cada vez más importancia,



puesto que permite valoraciones cualitativas y cuantitativas. Asimismo, señaló que en caso de las drogas vegetales, la identificación farmacognóstica presenta una validez relevante.

La cuarta sesión trató sobre monografías de extractos en la Farmacopea. Recientemente se ha publicado en Pharmedica (12.4) un proyecto de monografía sobre extractos. Con anterioridad a esta publicación, se han debatido, en varios artículos de esta revista diferentes puntos de vista sobre los requerimientos para estos productos. En el mes de julio la Comisión de la Farmacopea Europea organizó una reunión de expertos de la industria para debatir sobre este tema.

Los profesores G. Franz y A. Vlietinck disertaron sobre el proyecto de monografía. Los requisitos previos para estas monografías están fundamentados en su eficacia clínica, su actividad terapéutica basada en efectos farmacológicos probados y su uso tradicional documentado. La asignación de un extracto individual a uno de los grupos, en que están clasificados (A, B y C), supondrá una materia de continua discusión y estará en función del progreso científico.

El Dr. K. Helliwell, de la empresa William Ransom & Son PLC (Reino Unido) realizó algunas observaciones al borrador de monografía, principalmente relacionadas con el etiquetado y con el concepto de la relación droga-extracto. Así, el requerimiento de extracto enriquecido para los extractos de tipo C no lo considera aplicable. Propuso para los de tipo A y B establecer un rango determinado para el contenido en componentes activos. Para los extractos de tipo B propone la valoración de dos componentes.

El Dr. F. Soldati (Pharmaton S.A., Suiza) opina que teniendo en cuenta la complejidad y el número de sustancias presentes en las drogas vegetales, sería deseable que se utilizaran plantas cultivadas para su obtención, a fin de conseguir una calidad reproducible y garantizar la seguridad y eficacia.

El Dr. E. Bombardelli, de Indena SpA (Italia), destacó la necesidad de la futura aplicación de las Buenas Prácticas Agrícolas (GAP - Good Agricultural Practice). La caracterización química y la estandarización de los extractos son esenciales en la obtención de resultados clínicos reproducibles. La combinación de diferentes técnicas espectroscópicas es considerada necesaria para la evaluación de las plantas y de sus extractos.

La última ponencia la realizó la Dra. F. Gaedcke, de Finzelberg GmbH & Co (Alemania), que trató de la estandarización de los preparados de plantas medi-

cinales. Señaló como el término estandarización es interpretado en Europa de dos maneras diferentes. El objetivo de la estandarización es obtener preparaciones con una calidad farmacéutica óptima y consistente. Desde su punto de vista, la estandarización comienza en el campo, de ahí el interés de las directivas GAP y las GMP (Buenas Prácticas de Fabricación), continúa con el conocimiento de los componentes con o sin actividad terapéutica, e incluye todos los pasos del proceso de fabricación.

Se debe aceptar el rango natural de componentes que no presentan actividad terapéutica porque es más importante administrar una cantidad constante del extracto que no una cantidad definida de marcadores. Es esencial establecer un valor mínimo basado en la experiencia de la producción de un amplio número de lotes y distintos años de cosecha. No está de acuerdo con la mezcla de distintos lotes de fabricación para conseguir un estrecho rango de componentes activos ya que no cumpliría con el primer paso de la estandarización, según lo ha definido y porque daría lugar a "nuevas mezclas de sustancias". Concluyó que la estandarización está referida a la reproducibilidad de todos los componentes y no a sustancias individuales, teniendo en cuenta que la sustancia activa es en su totalidad el preparado obtenido de la planta medicinal.

La quinta y última sesión consistió en una mesa redonda sobre el desarrollo futuro. Las cuatro ideas principales recogidas tras la discusión fueron:

- Necesidad de proseguir en la elaboración de monografías de plantas y extractos.
- Estandarización de la terminología.
- Reforzar la comunicación entre todas las partes implicadas.
- Mejorar la transparencia de las monografías y adaptarlas, allí donde sea necesario, a las necesidades de todos los usuarios, particularmente para facilitar la evaluación de los expedientes de registro y evitar la duplicación de trabajo.

Dirección de contacto

Consuelo Platas del Vas
 Agencia Española del Medicamento
 División de Química y Tecnología Farmacéutica
 Laboratorio de Plantas Medicinales
 Ctra. Majadahonda-Pozuelo Km. 2
 28220 Majadahonda (Madrid)
 e-mail: cplatas@agemed.es