

Le droghe vegetali: dall'uso tradizionale alla normativa

Elena FEDERICI, Giuseppina MULTARI, Francesca Romana GALLO
e Giovanna PALAZZINO

Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - I preparati fitoterapici hanno rappresentato nei secoli il principale strumento terapeutico. Nel nostro paese l'impiego dell'erboristeria, come cura delle malattie, ha tradizioni antichissime e raggiunge il suo maggior interesse tra il XVI e XVIII secolo. Oggi l'importanza di tale settore spinge le multinazionali ad investire in maniera preponderante nel mercato erboristico aumentando l'utilizzazione delle piante, intese come elementi primari della medicina naturale, complementare, alternativa e degli integratori alimentari. Nell'ambito delle sostanze naturali si possono individuare tre grandi campi, i fitoterapici, i prodotti erboristici e gli integratori alimentari. La nuova Direttiva del Parlamento Europeo 2004/24/CE del 31 marzo 2004 istituisce una speciale categoria di "medicinali vegetali tradizionali". Tale Direttiva esclude i prodotti vegetali che rispondono ai criteri della legislazione in materia di alimenti e che rientrano nella Direttiva 2002/46/CE, degli integratori alimentari.

Parole chiave: sostanze naturali, fitomedicine, prodotti erboristici, integratori alimentari, medicinali vegetali tradizionali.

Summary (*Natural substances: from traditional use to regulation*). - Herbal preparation have been used for centuries as the main therapeutic means. In Italy there is an ancient tradition of using herbal remedies, which became extremely important from the 16th to the 18th century. Nowadays multinational companies invest great resources on herbal drugs and preparations. This article focuses on herbal medicines, herbal products, and food supplements. Moreover the European legislation on traditional medicinal plants and food supplements is analysed and discussed.

Key words: natural substances, herbal medicines, herbal products, food supplements, traditional herbal medicines.

Introduzione

Le proprietà terapeutiche di molte piante sono tradizionalmente note agli uomini che fin dai primordi della civiltà, le hanno utilizzate come "erbe curative" e come tali ci sono state tramandate. Per medicina tradizionale s'intende l'insieme delle conoscenze e delle pratiche basate su osservazioni ed esperienze, trasmesse di generazione in generazione, atte a prevenire ed eliminare squilibri fisici, mentali e sociali.

Le piante, impiegate come cure alternative o complementari, sono state e sono oggetto di continuo studio per la ricerca di nuove sostanze dotate di una qualche attività terapeutica.

Partendo, infatti, dal loro uso tradizionale, valido ma non sufficiente, attraverso screening fitochimico e biologico, si è cercato e si cerca di ottenere positivi, concreti e sicuri risultati terapeutici.

I preparati fitoterapici hanno rappresentato nei secoli, in ogni parte del mondo, il principale strumento terapeutico. Anche in Italia l'impiego delle erbe, utilizzate nella cura delle malattie, ha tradizioni

antichissime e raggiunge il suo maggior interesse tra il XVI e XVIII secolo, periodo in cui si ha la testimonianza, tramite importanti esperienze e scoperte, di una approfondita cultura botanica.

Grazie, infatti, ai primi rudimentali passi della chimica, s'iniziano a penetrare i segreti della costituzione delle piante estraendo ed isolando, anche se non totalmente puri, alcuni principi attivi, primo fra tutti la salicina, isolata dalla corteccia del salice, dalla quale lo stesso Ippocrate, padre della moderna medicina, estraendone la linfa, ne aveva individuato le proprietà febbrifughe ed antidolorifiche, pur ignorandone il principio attivo.

L'attività terapeutica delle piante dipende quindi dai suoi costituenti chimici, e tali costituenti anche se con struttura chimica molto simile tra loro possono conferire alle piante diversa attività farmacologica.

L'attenzione per l'erboristeria viene però a scemare nei secoli successivi. Con il progredire, infatti, delle varie tecniche d'isolamento e sintesi chimica di principi attivi, il mondo scientifico si indirizza verso i prodotti di quest'ultimo procedimento, sottraendo in tal modo interesse alle piante officinali.

Tale cambiamento è favorito da diversi fattori come la scarsità e la difficoltà di reperire nuove fonti vegetali, i lenti procedimenti di estrazione messi a confronto con la velocità dei procedimenti sintetici e non ultimi i costi elevati.

Tuttavia, verso gli ultimi decenni del XX secolo, tale sopito interesse per le piante ritorna in auge, nuovamente apprezzato da un numero sempre più consistente di consumatori che per la cura del loro corpo e la prevenzione scelgono di tornare alla "natura".

Cenni sull'iter normativo

Il primo ordinamento del settore avviene con la Legge n. 99 del 6 gennaio 1931, con la definizione di piante officinali intese come "piante medicinali aromatiche o da profumo, comprese in un elenco approvato con Regio Decreto". Il suo regolamento applicativo n° 1528 del 1942 prevede un diploma d'erborista, conseguito nelle scuole d'erboristeria presso istituti universitari di farmacia, per coltivare e raccogliere piante officinali, indigene ed esotiche nonché per la preparazione industriale. Questa stessa legge riserva la vendita al minuto al farmacista solo nei casi in cui il prodotto ha effetto terapeutico, altrimenti la vendita è consentita nelle erboristerie e nei negozi alimentari. Il prodotto di erboristeria, quindi, sulla base delle sue eventuali capacità terapeutiche viene considerato farmaco o prodotto erboristico oppure alimento [1].

Bisogna arrivare al 1981 quando la Circolare Aniasi n. 1 dell'8 gennaio, emanata dalla Direzione Generale del Servizio Farmaceutico Ministeriale, richiamandosi alla precedente legge del 1931, evidenzia la necessità di registrazione per la commercializzazione di medicine a base d'erbe. In questa circolare appare per la prima volta l'inserimento di allegati esemplificativi (A e B) per la classificazione delle erbe officinali in base alla loro diversa attività farmacologica e quindi vendibili in farmacia (A e B) o in erboristeria (B).

Sono inoltre ridimensionati i compiti dell'erborista al quale è proibita la miscelazione delle droghe vegetali, anche dietro prescrizione medica, e la facoltà di dare suggerimenti al cliente circa i rimedi naturali [2].

Dopo l'emanazione di tale circolare, presso il Ministero della Sanità è stato istituito un gruppo di studio con il compito di elaborare un elenco nel quale le droghe vegetali sono divise in classi. L'appartenenza all'una o all'altra classe dipende dall'attività della droga ed implica che la vendita al dettaglio di questa avvenga solo in farmacia o anche in erboristeria.

Nonostante l'importanza del mondo vegetale e l'interesse della popolazione nei suoi confronti, in Italia, per quanto riguarda i prodotti erboristici, si è

protratto un vuoto legislativo in attesa di un'adeguata normativa atta a disciplinare un settore così complesso, per eliminare confusioni ed incongruenze.

Nella XIV legislatura con la proposta di legge n. 276 del 30 maggio 2001 sulla "Disciplina della fitoterapia" si è cercato di risolvere alcune delle varie problematiche in tale ambito, non riuscendo però a raggiungere una chiara ed univoca risoluzione su argomenti come per esempio la definizione di "prodotto erboristico", i suoi requisiti qualitativi, il suo confezionamento ed etichettatura, la modalità di distribuzione.

Un interesse per il "naturale"

Ai giorni nostri, la globalizzazione dei mercati e il crescente interesse delle multinazionali, investono in maniera preponderante il settore erboristico aumentando l'utilizzazione delle piante o meglio delle droghe vegetali, intese come elementi primari della medicina naturale, complementare, alternativa e degli integratori alimentari.

La "riscoperta" delle sostanze naturali è una realtà sociale che coinvolge sempre più sia il produttore sia il consumatore, basti pensare che circa l'80% della popolazione mondiale preferisce ricorrere alla medicina tradizionale a base di erbe.

Se consideriamo i numeri, da indagini di mercato, risulta che in Italia sono presenti circa 5000 punti vendita e 1200 aziende produttrici con una superficie interessata di circa 3000 ettari e 2100 addetti. In Europa i punti vendita diventano circa 15200 e il numero degli operatori nel settore sale a 20000 [3].

È proprio per formare tecnici con un'adeguata preparazione in questo campo, che in Italia molti atenei, attualmente 26, propongono corsi universitari per il conseguimento della laurea breve in "Tecniche erboristiche sull'utilizzo delle piante officinali e sulle loro applicazioni"

L'interesse per la medicina naturale e lo sviluppo di metodologie atte alla scoperta di nuove sostanze potenzialmente attive ha dato un forte input allo studio delle sostanze naturali, nell'intento di isolare ed identificare dalle piante, principalmente quelle di territori ed habitat più remoti ed a volte inesplorati, nuove molecole, farmacologicamente utili.

Un esempio di quanto è già avvenuto in questo senso è l'artemisina, una sostanza ad attività antimalarica isolata dall'*Artemisia annua* (Qinghaosu) della Cina. Dall'unione di un suo derivato la diidroartemisina con la piperachina si è ottenuto un preparato efficace nei casi di resistenza del *Plasmodium* alla cloroquina [4]. Altro esempio è la voacamina estratta ed isolata dalla *Peschiera fuchsiaefolia*, una pianta infestante del Brasile, che

non solo ha dimostrato di avere un'attività antimalarica [5, 6] ma di aumentare l'effetto citotossico della doxorubicina in cellule tumorali resistenti [7].

Una nota a favore delle sostanze naturali è constatare che le circa 90 000 piante studiate costituiscono la base del 40% dei farmaci mentre il restante 60% di essi deriva da parecchi milioni di sostanze di sintesi.

Sono migliaia le droghe semplici o in miscele, a volte mal assortite, che vengono impiegate nel mondo come strumenti complementari o alternativi a terapie convenzionali. Purtroppo solo una piccola parte è considerata dagli organismi preposti o interessati alla sanità quali le farmacopee, la World Health Organization (WHO) e le varie autorità di registrazione dei medicinali, e quindi supportata da validi metodi analitici, costantemente aggiornati, che ne determinano la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

Bisogna uscire dall'errata convinzione che tutto ciò che è naturale è benefico ed innocuo e dal ricorso incondizionato verso le cure cosiddette "non convenzionali", preferite ai farmaci di sintesi, per la tendenza generale a cercare rifugio nel "naturale" in un tempo in cui tutto ciò che ci circonda non lo è più. Il termine "naturale" non è un'assoluta garanzia di innocuità come ritenuto da molti, poiché la natura ci regala sì dei prodotti benefici e sicuri ma anche dei prodotti che bisogna evitare o trattare con cautela. Alcune sostanze di origine naturale, infatti, sono tra le molecole ad attività farmacologica più potente, basti pensare ad esempio ai glucosidi cardioattivi della digitale.

Non a caso sempre più spesso vengono segnalati casi di *intossicazioni* da abuso, da prescrizioni scorrette, da prodotti inquinati o contaminati, di *reazioni avverse* fra prodotti naturali e terapie convenzionali, di *automedicazioni errate*, di *allergie* ed *intolleranze*. È per questo che tali cure alternative dovrebbero essere sempre intraprese sotto il controllo di medici o personale competente, e non autogestite. Infatti, solo se utilizzati correttamente e con le appropriate conoscenze, i rimedi naturali possono condurre ad effettivi e sicuri risultati con minori effetti collaterali dei farmaci di sintesi, poiché non sono le "cure verdi ad essere pericolose, bensì l'uso improprio che se ne fa" (*Corriere Salute* n. 24, 20 giugno 2004).

A tale proposito l'Associazione Nazionale di Medici Fitoterapici (ANMFIT), ha creato un sito internet (<http://www.arpnet.it/anmfit>), ad accesso gratuito, il cui scopo è quello di documentare l'uso clinico, le interazioni con altri farmaci e gli effetti collaterali delle fitomedicine più utilizzate.

Nel settore delle medicine tradizionali e alternative, che comprendono la fitoterapia, la medicina cinese ed ayurvedica, l'omeopatia, l'agopuntura, la cromoterapia e altre terapie, per

dipanare la confusione, la disinformazione e i conseguenti errori, sono necessarie adeguate legislazioni con regole precise e chiare, atte a specificarne la loro validità ed il loro corretto uso.

A conferma di quanto detto la WHO ha pubblicato nel gennaio del 2004 delle linee guida per l'informazione e l'appropriato uso delle medicine tradizionali, complementari ed alternative. Tali linee guida intendono essere di supporto tecnico ai singoli stati, fornendo attendibili informazioni sul consumo e l'uso adeguato di tali medicine [8].

I suoi stati membri stanno focalizzando sempre più l'interesse sull'importanza della sicurezza e dell'efficacia delle medicine tradizionali. A riprova di questo il numero dei paesi con regolamentazione nel settore delle medicine vegetali è aumentato da 50 nel 1994 a 70 nel 2001.

Un importante obiettivo da raggiungere, sempre secondo la WHO, è l'istituzione di corsi di formazione a livello regionale, interregionale e nazionale rivolti alle autorità sanitarie ed alle più importanti organizzazioni non governative, su come diffondere informazioni sull'uso appropriato di tali medicine e come organizzare i relativi programmi di educazione sanitaria.

Tale discorso acquista maggior rilevanza nei paesi in via di sviluppo, dove l'uso delle medicine tradizionali rappresenta quasi sempre l'unica forma di cura accessibile, e dove il contesto sociale, culturale, religioso e spirituale non è chiaramente paragonabile a quello dei paesi industrializzati.

Campi di applicazione delle sostanze naturali

Nel campo delle sostanze naturali, così apparentemente omogeneo, bisogna prestare attenzione alle differenze dei vari prodotti che ne fanno parte. Si può, infatti, in questo ambito focalizzare l'attenzione sui tre più importanti campi: i fitoterapici, i prodotti erboristici e gli integratori alimentari.

Fitoterapici

Si intendono per fitoterapici le fitomedicine e i medicinali vegetali tradizionali.

La fitoterapia dal greco *phyton* (pianta) e terapia (cura) intesa come "cura e prevenzione delle malattie mediante la somministrazione di farmaci vegetali", deve essere considerata come medicina a tutti gli effetti e quindi seguire le stesse normative della medicina ufficiale.

La WHO definisce "fitomedicine" quei farmaci il cui principio attivo è vegetale. Questi prodotti sono farmaci a tutti gli effetti, ufficialmente approvati dal Ministero della Salute, che ne verifica la loro qualità,

efficacia e sicurezza e vendibili esclusivamente in farmacia, dietro presentazione di ricetta medica o come farmaci da banco.

Sempre secondo la WHO sono da considerarsi fitomedicine i prodotti medicinali finiti, provvisti di etichetta, che contengono, come principi attivi, esclusivamente piante o parti di esse o associazioni di piante allo stato grezzo sotto forma di preparati.

Comprendono anche succhi, gomme, frazioni lipidiche, oli essenziali e tutte le altre sostanze di questo genere. Le fitomedicine possono contenere oltre ai principi attivi vegetali anche degli eccipienti.

La legislazione comunitaria attuale considera le fitomedicine farmaci a tutti gli effetti, per cui la loro vendita è autorizzata solo se:

- 1) è dimostrata la loro sicurezza ed efficacia;
- 2) sono fabbricate in ottemperanza alle regole di buona qualità;
- 3) sono confezionate ed etichettate secondo le disposizioni vigenti nella Unione Europea;
- 4) sono prescritte e distribuite da operatori sanitari all'uopo qualificati (medico e farmacista).

Molto importanti nella produzione di una fitomedicina, come pure per ogni prodotto a base erboristica, sono la coltivazione della pianta in terreni e condizioni climatiche adatte, in assenza di pesticidi dannosi, la raccolta che deve essere eseguita nel tempo balsamico, le corrette operazioni di conservazione ed essiccamento, un adeguato trasporto ed infine il procedimento di disinfestazione, tutte operazioni atte a garantire al prodotto la qualità necessaria per essere adoperato come materia prima.

La nuova Direttiva del Parlamento Europeo 2004/24/CE del 31 marzo 2004 [9], modificando la Direttiva 2001/83/CE [10] recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, istituisce una speciale categoria di “medicinali vegetali tradizionali” con procedura semplificata di registrazione, “fondata sull’impiego tradizionale”, che “ha dimostrato di non essere nocivo nelle condizioni di uso indicate” e i cui effetti farmacologici ed efficacia “risultino verosimili in base all’esperienza ed all’impiego di lunga data” ([9]: art. 16 bis).

Sono prodotti “destinati ad essere usati senza controllo medico” per cui “è prevista la somministrazione solo in una determinata concentrazione e posologia” e in particolare sono preparati “per uso orale, esterno e/o inalatorio” [9].

Tra gli obiettivi più significativi della Direttiva vi è quello di rimuovere tra i paesi membri le differenze inerenti la normativa dei prodotti medicinali vegetali di uso tradizionale consolidato, facendo chiarezza circa le competenze dei produttori e dei distributori; e, riguardo la salute pubblica, quello di introdurre normative atte a garantire qualità, efficacia, sicurezza di tali farmaci.

Tuttavia l’uso tradizionale non esclude che la registrazione possa essere supportata, qualora richiesta, da una valida documentazione che diventa obbligatoria per prodotti impiegati nella Comunità da meno di 15 anni, poiché neppure una lunga tradizione può escludere dubbi e perplessità riguardo la sicurezza del prodotto

Tale Direttiva, destinata ai medicinali vegetali tradizionali, esclude quindi i prodotti vegetali che rispondono ai criteri della legislazione in materia di alimenti e che rientrano nella direttiva degli integratori alimentari.

Prodotti erboristici

Per prodotti erboristici si intendono formulazioni a base di piante, delle loro parti e dei loro derivati, non addizionati con prodotti di sintesi o semisintesi, tali da poter essere definiti naturali. Erano, fino ad ora, disponibili sul mercato come prodotti di libera vendita ed indicati per avere effetti salutari o coadiuvanti le normali funzioni di un organismo.

Il Disegno di Legge (S. 2852) approvato alla Camera dei Deputati nel marzo 2004 e tuttora in discussione al Senato, intende: “Per «prodotti erboristici», i prodotti a base di piante officinali singole o in miscela o parte di pianta fresca o essiccata e loro derivati ed altre sostanze o prodotti naturali aventi finalità salutistiche, diversi da medicinali, integratori alimentari, prodotti cosmetici, prodotti aromatici e coloranti, intesi a favorire lo stato di benessere dell’organismo umano o animale; conseguentemente i prodotti erboristici, alla dose utilizzata, non possono vantare attività terapeutica o nutrizionale” [11].

Da parte del Ministero della Salute e dei suoi organi tecnico-scientifici, c’è molta attenzione verso i prodotti naturali per tentare di uscire dalla completa anarchia che sino ad ora ha governato tale mercato.

L’intervento del Ministero ha riguardato in un primo momento quei prodotti erboristici che si sono dimostrati pericolosi se assunti insieme ad altri farmaci o da soggetti affetti da specifiche malattie.

Per tutelare quindi la salute del cittadino, il Ministero della Salute con la Circolare ministeriale del 22 gennaio 2002 ha sancito, per esempio, la sospensione cautelativa della commercializzazione di prodotti contenenti kava kava (*Piper methysticum*). Con la Circolare n. 3 del 18 luglio 2002 ha previsto di riportare in etichetta disposizioni specifiche, quali la dose giornaliera consigliata per un determinato titolo di principio attivo, (vedi *Citrus aurantium*, iperico e isoflavoni di soia) e le controindicazioni nell’assunzione con altri farmaci (vedi *Ginkgo biloba*). Infine ha imposto il diniego all’impiego, come ingrediente alimentare, della *Stevia rebaudiana* [12]. Inoltre, con

la stessa circolare, ha stabilito di applicare ai prodotti a base di piante e derivati aventi finalità "salutistiche" la procedura di notifica di etichetta di cui all'art. 7 del Decreto Legislativo 111/92, concernente gli integratori alimentari [13].

La successiva Circolare n. 4 del 25 luglio 2002 relativa alle problematiche connesse con il settore degli integratori alimentari, fornisce indicazioni e precisazioni affinché l'uso di integratori e altri prodotti salutistici, nei vari campi di applicazione, avvenga in modo corretto per potersi rivelare utile [14].

Questo anche per ridimensionare la forte promozione pubblicitaria di prodotti dietetici, integratori e prodotti "naturali" o "salutistici" che non sempre rispondono a criteri razionali e scientificamente corretti ma che, facendo leva sul desiderio, sempre più diffuso nel consumatore, di conseguire una forma fisica ottimale, sono largamente commercializzati.

Le erbe impiegate, oltre a rispondere a requisiti di qualità e sicurezza, ed essere facilmente identificabili tramite il nome botanico o la denominazione comune, devono vantare un significato nutrizionale compatibile con una collocazione nel settore alimentare e non essere vendibili esclusivamente in farmacia.

La normativa impone inoltre che sull'etichetta, specie per i componenti vegetali, risulti specificato il contenuto che deve essere tale da non arrecare danni alla salute.

I prodotti erboristici sono stati, in tal modo, comparati agli integratori alimentari, determinando uno stato di ulteriore confusione e disagio circa la loro identità e definizione, permettendone la vendita come alimenti.

Tale situazione ha fatto sì che una pianta, pur avendo un'attività terapeutica, sia considerata un integratore alimentare, quindi si auspica che la legge sul riordino del settore, passata, come già detto, alla Camera ed in discussione al Senato (S. 2852), sia in grado, qualora approvata, di regolamentare, in maniera chiara e definitiva, il settore erboristico in tutta la sua complessità.

Integratori alimentari

Dal punto di vista normativo, gli integratori alimentari erano collocati in una zona compresa tra gli alimenti ed i prodotti alimentari destinati ad un'alimentazione particolare e, come questi ultimi, regolamentati dal Decreto Legislativo 111/92 al quale con la Circolare n. 3 del 18 luglio del 2002, erano stati assoggettati, come già detto, anche i prodotti erboristici aventi proprietà "salutistiche". Gli integratori alimentari in questi anni sono stati oggetto di discussione a livello nazionale ed europeo per il raggiungimento di una loro giusta collocazione normativa. Allo stato attuale il processo di armonizzazione tra i vari paesi membri ha fatto sì che

anche in Italia sia stata recepita, con il Decreto Legislativo n. 169 del 21 maggio 2004 [15], la Direttiva 2002/46/CE [16], che introduce una nuova definizione di integratori alimentari. Vengono, infatti, così definiti: "Prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare ma non in via esclusiva aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti sia pluricomposti, in forme predosate". Si stabilisce così, che gli estratti di origine vegetale possono rientrare anche nella categoria degli integratori alimentari.

Conclusioni

Come risulta da quanto esposto su un argomento così complesso come può essere il mondo delle sostanze naturali e le sue applicazioni, l'essere pervenuti all'attuazione delle due Direttive comunitarie [9, 16] pone le premesse per il riordino del quadro normativo di tale settore, in quanto cambia gli scenari di riferimento entro cui collocare i vari prodotti di origine vegetale con l'intento di eliminare le incongruità. La confusione, evolutasi rapidamente negli ultimi anni, e le distorsioni, inevitabili quando i confini tra i vari prodotti sono poco definiti, hanno creato all'interno di questo settore un crescere smisurato di prodotti classificati come integratori alimentari. Sarebbe, dunque, appropriato che gli organi competenti definiscano dei limiti quali-quantitativi ben precisi entro cui classificare un prodotto contenente piante ed estratti di origine vegetale come medicinale vegetale tradizionale o come integratore alimentare o come prodotto erboristico.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 18 novembre 2004.

BIBLIOGRAFIA

1. Italia. Legge n. 99 del 6 gennaio 1931. Disciplina della coltivazione, raccolta e commercio delle piante officinali. *Gazzetta Ufficiale* 19 febbraio 1931, n. 41.
2. Italia. Ministero della Sanità. Direzione Generale del Servizio Farmaceutico. Prodotti a base di piante medicinali. Circolare "Aniasi" 8 gennaio 1981, n. 1.
3. Erboristeria, la legge punta sulla sicurezza. *Corriere Medico* 2004;12:6. <http://www.medweb.it/>.
4. Karunajeewa H, Lim C, Hung TY, Llett KF, Denis MB, Socheat D, Davis TM. Safety evaluation of fixed combination piperazine plus dihydroartemisinin (Artekin) in Cambodian children and adults with malaria. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(1):93-9.

5. Federici E, Palazzino G, Nicoletti M, Galeffi C. Antiplasmodial activity of the alkaloids of *Peschiera fuchsiaefolia*. *Planta Med* 2000;66:93-5.
6. Ramanitrahambola D, Rasoanaivo P, Ratsimamanga-Urverg S, Federici E, Palazzino G, Galeffi C, Nicoletti M. Biological activities of the plant-derived bisindole voacamine with reference to malaria. *Phytother Res* 2001;15:30-3.
7. Meschini S, Marra M, Calcabrini A, Federici E, Galeffi C, Arancia G. Voacamine, a bisindolic alkaloid from *Peschiera fuchsiaefolia*, enhances the cytotoxic effect of doxorubicin on multidrug-resistant tumor cells. *Int J Oncol* 200; 23:1505-13.
8. World Health Organization. *Guidelines on developing consumer information on proper use of traditional, complementary and alternative medicine*. 2004 January. Geneva: WHO; 2004. <http://www.who.int/medicines>.
9. Unione Europea. Direttiva 2004/24/CE del Parlamento e del Consiglio del 31 marzo 2004, concernente la modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, della Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 136/85, 30 aprile 2004.
10. Unione Europea. Direttiva 2001/83/CE del Consiglio del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 311/67, 28 novembre 2002.
11. Italia. Disegno di legge C. 278 del 16 marzo 2004. *Disciplina del settore erboristico*. Approvato in testo unificato. Trasmesso all'altro ramo con il numero S.2852. Disponibile all'indirizzo: <http://www.senato.it/leg/14/B6T/schede/Ddliter/13511.htm>.
12. Italia. Circolare 18 luglio 2002 n. 3. Applicazione della procedura di notifica di etichetta di cui all'articolo 7 del Decreto Legislativo n. 111 del 1992, ai prodotti a base di piante e derivati aventi finalità salutistiche. *Gazzetta Ufficiale* n. 188, 12 agosto 2002.
13. Italia. Decreto Legislativo 27 gennaio 1992, n.111. Attuazione della Direttiva 89/398/CEE del Consiglio del 3 maggio 1989, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri concernenti i prodotti alimentari destinati ad una alimentazione particolare. *Gazzetta Ufficiale* n. 39, 17 febbraio 1992.
14. Italia. Circolare 25 luglio 2002 n. 4. Problematiche connesse con il settore degli integratori alimentari: indicazioni e precisazioni. *Gazzetta Ufficiale* n. 215, 13 settembre 2002.
15. Italia. Decreto Legislativo 21 maggio 2004, n.169. Attuazione della Direttiva 2002/46/CE del Consiglio del 10 giugno 2002, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari. *Gazzetta Ufficiale* n. 164, 15 luglio 2004.
16. Unione Europea. Direttiva 2002/46/CE del Consiglio del 10 giugno 2002, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 183/51, 12 luglio 2002.