



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Pericolo, rischio
e rapporto
rischio-beneficio**

BOLOGNA

20-22 Febbraio 2023

www.sitox.org

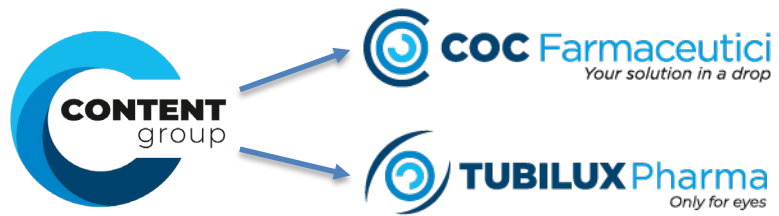
Corso

Dispositivi Medici a base di sostanze

Esperienze di un fabbricante 2 - Dispositivi con estratti botanici
(colliri)

Diletta De Donno
Regulatory Affairs Manager





- Content Group è uno dei principali **gruppi oftalmici europei** dedicato allo sviluppo e alla produzione, anche conto terzi, principalmente di **farmaci e dispositivi medici in forma liquida**.
- Decenni di esperienza in **campo oftalmico e inalatorio**.
- Due aziende: **C.O.C. Farmaceutici** (Bologna/Modena) e **Tubilux Pharma** (Pomezia).

SECTORS

EYE CARE NASAL CARE RESPIRATORY CARE SPOT ON FOR PETS FOOD SUPPLEMENT
 DIAGNOSTIC HAIR CARE SKIN CARE DERMATOLOGICAL

PRIMARY PACKAGING FORMATS

PRESERVATIVE FREE
 Preservative-free Multidose bottles Multidose bottles Strips of 5 plastic ampoules
 Eye sprays Nasal sprays Plastic tubes with silicone applicator Bottles with pump dispenser

IL RUOLO DEL FABBRICANTE

Definizione (Art. 2 (30) MDR) → persona fisica o giuridica che fabbrica o rimette a nuovo un dispositivo oppure lo fa progettare, fabbricare o rimettere a nuovo, e lo commercializza apponendovi il suo nome o marchio commerciale.

Obblighi (Art. 10 MDR) → i fabbricanti garantiscono che i dispositivi medici siano stati progettati e fabbricati conformemente alle prescrizioni di MDR. Per tali dispositivi redigono e tengono aggiornata una documentazione tecnica comprendente gli elementi di cui agli allegati II e III di MDR.

NEW! (Annex II, §6.2 (c))

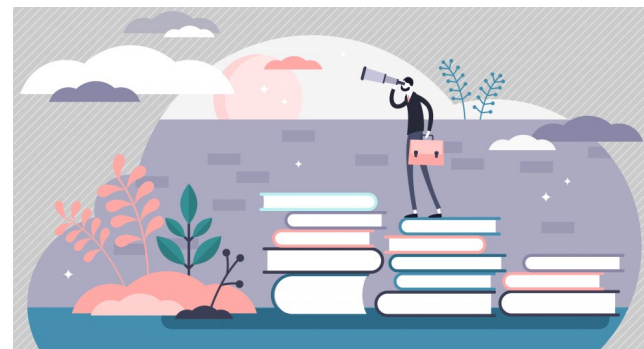
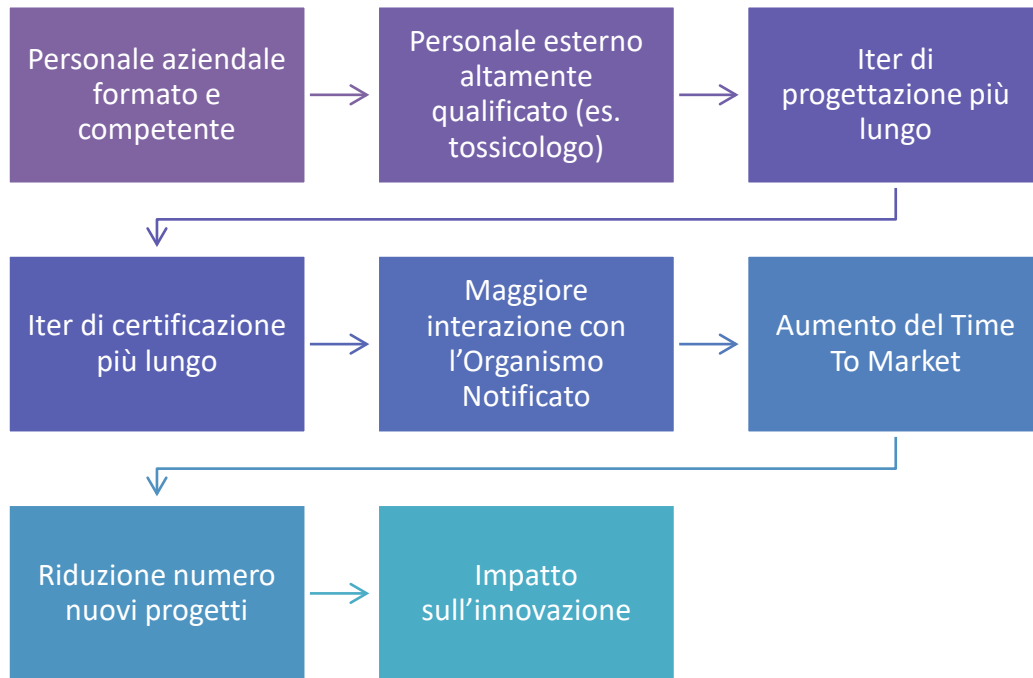
Nel caso dei dispositivi costituiti da sostanze occorre inserire nella documentazione tecnica informazioni dettagliate studi riguardanti:

- *assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione,*
- *possibili interazioni di tali sostanze, o dei relativi prodotti del metabolismo, nel corpo umano con altri dispositivi, medicinali o altre sostanze, tenuto conto della popolazione destinataria, nonché le relative condizioni cliniche,*
- *tolleranza locale, e*
- *tossicità, comprese tossicità per somministrazione unica, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, cancerogenicità, tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo, applicabile a seconda del livello e della natura dell'esposizione al dispositivo.*

In assenza di tali studi, è fornita una giustificazione

IL RUOLO DEL FABBRICANTE

Dalla Direttiva 93/42/CEE al Regolamento (UE) 2017/745



PRODOTTI CON ESTRATTI BOTANICI (COLLIRI)

Farmaco o dispositivo medico?

Art. 1(6)(b) MDR → Qual è il meccanismo d'azione principale?



Un prodotto non può essere qualificato come dispositivo medico ai sensi dell'articolo 2, paragrafo 1, di MDR se non è possibile stabilire che l'azione principale prevista del prodotto sia ottenuta con mezzi diversi da quelli farmacologici, immunologici o metabolici.

I fabbricanti sono tenuti a **giustificare scientificamente** nella documentazione tecnica le ragioni per la qualificazione del loro prodotto.

Tipicamente, l'azione principale del dispositivo medico è ottenuta con mezzi fisici/meccanici (es. la lubrificazione) o chimici (es. la modifica del pH).

La natura del meccanismo d'azione è generalmente **la stessa indipendentemente dalla quantità.**

QUALIFICA DISPOSITIVO MEDICO

Case study:

Goccia oculare contenente acqua distillata di ***Ginkgo biloba*** indicata per trattare i sintomi della secchezza oculare.

Dispositivo medico di classe IIb, di classe III o medicinale vegetale?



MDCG 2021-24

Guidance on classification of medical devices

October 2021

MDCG 2022 – 5

Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices

April 2022

DIRETTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

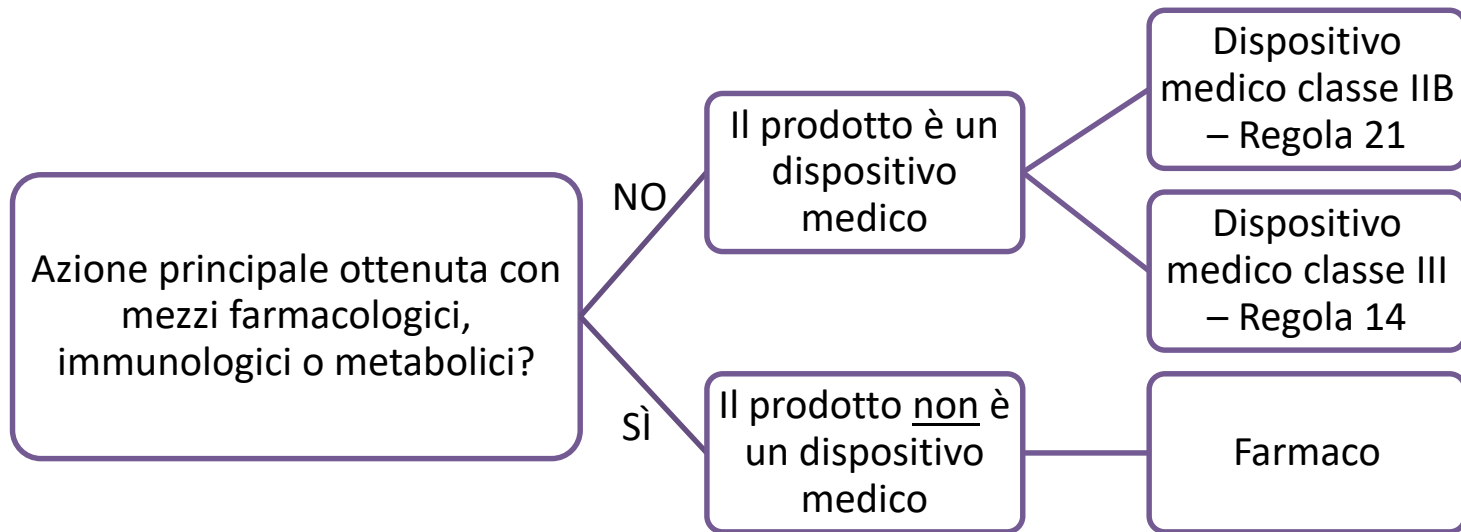
del 6 novembre 2001

recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

MDCG 2022-5 – HERBAL PRODUCTS

- Un prodotto contenente una sostanza vegetale non è automaticamente un medicinale o un medicinale vegetale tradizionale.
- Dovrebbero essere prese in considerazione le monografie dell'UE.
- Quando una sostanza inclusa in queste monografie è conforme alla monografia per quanto riguarda la sua composizione/preparazione, dosaggio e indicazione, è un buon indicatore che la sostanza in questione rientri nella definizione di medicinale vegetale.
- Se non esiste una monografia per una sostanza vegetale, ciò non significa necessariamente che non debba essere considerata un medicinale vegetale. In tali casi, la **modalità di azione** della sostanza deve essere attentamente esaminata.
- Se il fabbricante dimostra che una sostanza di origine vegetale svolge la sua azione principale prevista con mezzi diversi da quelli farmacologici, immunologici o metabolici, allora il rispettivo prodotto dovrebbe essere qualificato come dispositivo medico se rientra nella definizione di cui all'articolo 2, paragrafo 1 MDR.

QUALIFICA DISPOSITIVO MEDICO



CLASSIFICAZIONE GOCCE OCULARI

Allegato VIII MDR – Regole Di Classificazione

Regola 14

I dispositivi medici contenenti come parte integrante una sostanza che, **se utilizzata separatamente**, può essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1, punto 2, della direttiva 2001/83/CEE, [...] **e che ha un'azione accessoria** a quella dei dispositivi, rientrano nella **classe III**.

In tali casi il fabbricante deve dimostrare che l'azione è accessoria all'azione principale prevista dal dispositivo altrimenti si ricade nella categoria farmaco.

CLASSIFICAZIONE GOCCE OCULARI

Allegato VIII MDR – Regole Di Classificazione

Regola 21

I dispositivi costituiti da sostanze o da combinazioni di sostanze destinate a essere introdotte nel corpo umano attraverso un orifizio del corpo o a essere applicate sulla pelle e che sono assorbite dal corpo umano o in esso localmente disperse rientrano:

- nella **classe III** se essi, o i loro prodotti di metabolismo, sono assorbiti a livello sistemico dal corpo umano al fine di conseguire la loro destinazione d'uso,
- nella **classe III** se conseguono la loro destinazione d'uso nello stomaco o nel tratto gastrointestinale inferiore ed essi, o i loro prodotti di metabolismo, sono assorbiti a livello sistemico dal corpo umano,
- nella **classe IIa** se sono applicati sulla pelle o se sono applicati nella cavità nasale o in quella orale fino alla faringe e conseguono la loro destinazione d'uso su dette cavità, e
- **nella classe IIb in tutti gli altri casi**

GOCCIA OCULARE CON GINKGO BILOBA

TO DO:

1. Controllare lista herbal substances riportata in MDCG 2022-5
2. Verificare corrispondenza con eventuale monografia EMA (es. dosaggio, destinazione d'uso)
3. Analizzare la documentazione relativa alla materia prima (es. info processo di estrazione) e la materia prima (es. Monografia Farmacopea)
4. Tracciare profilo tossicologico materia prima
5. Redigere rationale sul meccanismo d'azione
6. Effettuare test a supporto del meccanismo d'azione dichiarato

1. MDCG 2022-5 – HERBAL PRODUCTS

The following are examples of herbal substances considered to be medicinal products and therefore, when included/incorporated in a medical device, this may lead to classification as a class III medical device according to rule 14 of Annex VIII of Regulation (EU) 2017/745. In such cases the manufacturer must demonstrate that the action is ancillary to the principal intended action of the device¹⁵.

- Yerba Santa (*Eriodictyon californicum*) - used via oral route for asthma, bronchitis, laryngitis, sinusitis and hay fever
- Clove Oil (*Caryophylli aetheroleum*) - has antiseptic analgesic and sedative properties,
- Mallow (*Malva silvestris*) - anti-inflammatory properties
- Icelandic Moss / Lichen (*Cetraria islandica*) - anti-bacterial and anti-inflammatory properties
- *Calendula officinalis* (Marigold) - anti-inflammatory and antiseptic properties
- *Lavandula angustifolia* (Lavender) - antiseptic properties
- Chamomile (*Chamomilla recutita*) - anti-inflammatory, antiseptic and spasmolytic action, pain relief
- Butchers Broom (*Ruscus aculeatus* root) - used in the treatment of haemorrhoids, helps reduce inflammation and is used as a laxative
- St Johns Wort (*Hypericum perforatum*) - anti-inflammatory, antiseptic and analgesic properties
- *Alchemilla vulgaris* (Alchemilla / Lady's Mantle) - has anti-inflammatory and astringent properties
- Eriodictyon (*Eriodictyon crassifolium*) - used for saliva production, pulmonary conditions and to stop bleeding
- *Thymus vulgaris* (Thyme) - disinfectant, antiseptic and expectorant properties
- *Foeniculum vulgaris* (Fennel) - various medicinal uses
- *Salvia officinalis* (Sage) - antibiotic and antifungal properties



Ginkgo Biloba **non**
 presente in elenco.

2. MONOGRAFIA EMA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 January 2015
EMA/HMPC/321097/2012
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L.,
folium

4.1. Therapeutic indications

Well-established use	Traditional use
Herbal medicinal product for the improvement of (age-associated) cognitive impairment and of quality of life in mild dementia.	Traditional herbal medicinal product for the relief of heaviness of legs and the sensation of cold hands and feet associated with minor circulatory disorders, after serious conditions have been excluded by a medical doctor.

4.2. Posology and method of administration

Well-established use	Traditional use
<p>Posology</p> <p><i>Adults and elderly</i> Single dose: 120-240 mg Daily dose: 240 mg</p> <p>There is no relevant indication for children and adolescents.</p> <p>Duration of use</p> <p>Treatment should last for at least 8 weeks.</p> <p>If there is no symptomatic improvement after 3 months, or if pathological symptoms should intensify, the doctor should check whether continuation of treatment is still justified.</p> <p>Method of administration</p> <p>Oral use.</p>	<p>Posology</p> <p><i>Adults and elderly</i> Single dose: 250-360 mg Daily dose: 750 mg</p> <p>The use in children and adolescents under 18 years of age is not recommended (see section 4.4 'Special warnings and precautions for use').</p> <p>Duration of use</p> <p>If the symptoms persist for more than 2 weeks, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.</p> <p>Method of administration</p> <p>Oral use.</p>

3. ORIGINE MATERIA PRIMA

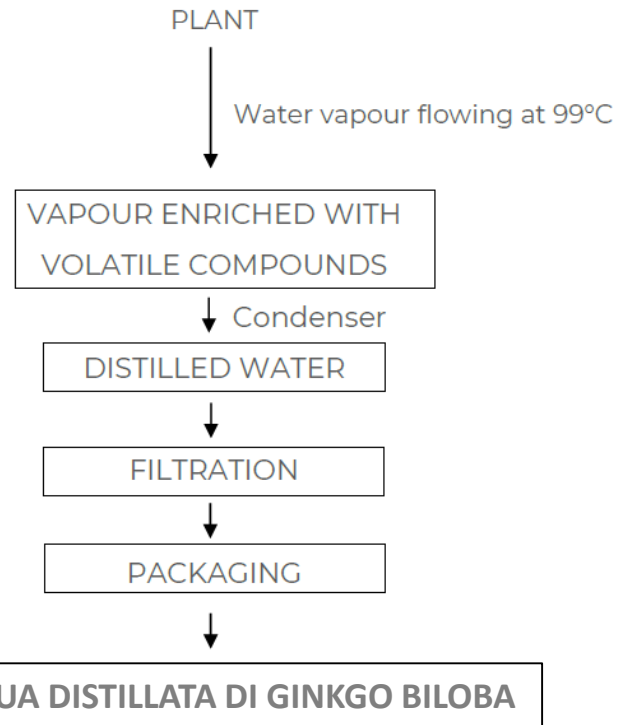
Nome INCI / <i>INCI Name</i>	Ginkgo biloba Leaf Water
Nome INCI USA / <i>INCI Name USA</i>	Ginkgo biloba Leaf Water
CAS / <i>CAS N.</i>	90045-36-6
EINECS / <i>ELINCS</i>	289-896-4
Composizione* / <i>Composition*</i>	100% Ginkgo biloba Leaf Water

Rapporto D:E=1:5 (rapporto volumetrico) - pianta fresca o reidratata

- Nessun additivo aggiunto durante il processo produttivo
- Nessun solvente residuo



Qualità del processo produttivo



3. ORIGINE MATERIA PRIMA

- Metalli pesanti ≤ 10 ppm
- Pesticidi \rightarrow conformi al Reg. CE 834/2007 e 889/2008 e s.m.i.
- Conta batterica totale ≤ 1.000 CFU/g
- Lieviti e muffe ≤ 100 CFU/g
- E. Coli, S. Aureus, P. Aeruginosa, Candida Albicans \rightarrow Assenti
- Nitrosammine, Formaldeide, Ftalati, Ossido di Etilene, Interferenti endocrini \rightarrow Assenti



Qualità della materia prima

Materie prime acquistate solo da fornitori qualificati in grado di garantire il controllo di tutta la filiera.

3. ANALISI DELLA MATERIA PRIMA

Identificazione di polifenoli e flavonoidi nelle foglie di Ginkgo Biloba mediante TLC.

C. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. To 2.0 g of the powdered herbal drug (710) (2.9.12) add 10 mL of methanol R. Heat in a water-bath at 65 °C for 10 min. Shake frequently. Allow to cool to room temperature and filter.

Reference solution. Dissolve 1.0 mg of chlorogenic acid R and 3.0 mg of rutoside trihydrate R in 20 mL of methanol R.

Plate: TLC silica gel plate R.

Mobile phase: anhydrous formic acid R, glacial acetic acid R, water R, ethyl acetate R (7.5:7.5:17.5:67.5 V/V/V/V).

Application: 20 µL as bands.

Development: over a path of 17 cm.

Drying: at 100-105 °C.

Detection: spray the warm plate with a 10 g/L solution of diphenylboric acid aminoethyl ester R in methanol R, then with the same volume of a 50 g/L solution of macrocol 400 R in methanol R; allow to dry in air for about 30 min and examine in ultraviolet light at 365 nm.

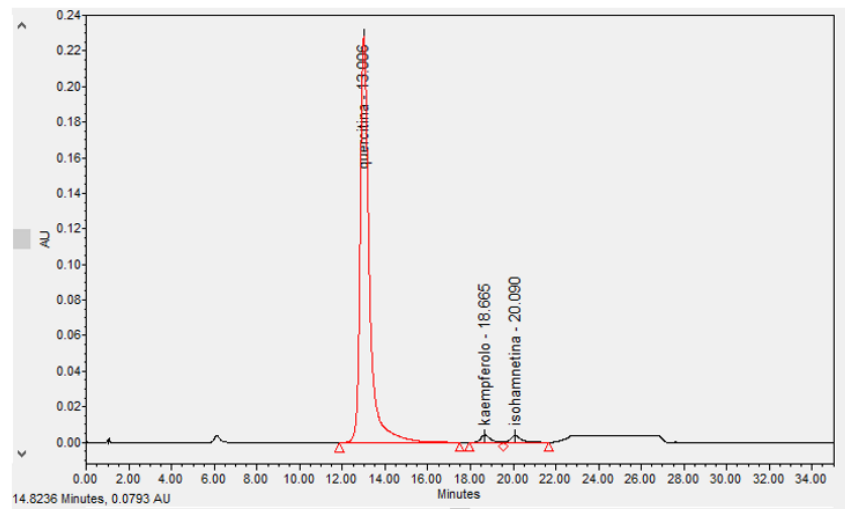
Results: see below the sequence of zones present in the chromatograms obtained with the reference solution and the test solution. Furthermore, other weak fluorescent zones may be present in the chromatogram obtained with the test solution.

Top of the plate	
	A yellowish-brown fluorescent zone A green fluorescent zone 2 yellowish-brown fluorescent zones An intense light blue fluorescent zone sometimes overlapped by a greenish-brown fluorescent zone
Chlorogenic acid: a light blue fluorescent zone	A green fluorescent zone
Rutoside: a yellowish-brown fluorescent zone	2 yellowish-brown fluorescent zones A green fluorescent zone
	A yellowish-brown fluorescent zone
Reference solution	Test solution

3. ANALISI DELLA MATERIA PRIMA

Identificazione di flavonoidi nelle foglie di Ginkgo Biloba mediante HPLC.

Reference solution:



Flavonoids. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Heat 2.500 g of the powdered herbal drug (710) (2.9.12) in 50 mL of a 60 per cent V/V solution of acetone R under a reflux condenser for 30 min. Filter and collect the filtrate. Extract the drug residue a 2nd time in the same manner, using 40 mL of a 60 per cent V/V solution of acetone R and filter. Collect the filtrates and dilute to 100.0 mL with a 60 per cent V/V solution of acetone R. Evaporate 50.0 mL of the solution to eliminate the acetone and transfer to a 50.0 mL vial, rinsing with 30 mL of methanol R. Add 4.4 mL of hydrochloric acid R1, dilute to 50.0 mL with water R and centrifuge. Place 10 mL of the supernatant in a 10 mL brown-glass vial. Close with a rubber seal and an aluminium cap and heat on a water-bath for 25 min. Allow to cool to room temperature.

Reference solution. Dissolve 10.0 mg of quercetin dihydrate R in 20 mL of methanol R. Add 15.0 mL of dilute hydrochloric acid R and 5 mL of water R and dilute to 50.0 mL with methanol R.

Column:

- size: l = 0.125 m, Ø = 4 mm;
- stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 µm);
- temperature: 25 °C.

Mobile phase:

- mobile phase A: 0.3 g/L solution of phosphoric acid R adjusted to pH 2.0;
- mobile phase B: methanol R;

4. VALUTAZIONE TOSSICOLOGICA MATERIA PRIMA

Input:

- Documentazione *Ginkgo Biloba*
- Analisi materia prima *Ginkgo Biloba*
- Posologia del prodotto

Output:

- Analisi assorbimento e metabolismo del *Ginkgo Biloba*
- Analisi dati di tossicità derivanti da studi in vivo
- Esposizione sistemica a seguito di applicazione oculare
- Interazioni con farmaci e cibo
- Eventi avversi (es. ipersensibilità Anacardiaceae)



TOXICOLOGIST



Impatto sul foglio illustrativo

5. RAZIONALE MECCANISMO D'AZIONE

- Il fatto che la sostanza vegetale non abbia corrispondenza con la monografia EMA (dosaggio, sito di somministrazione, destinazione d'uso) e che dalle analisi previste dalla Farmacopea non siano stati identificati gli analiti previsti (es. quercetina, isoramnetina, kampferolo) è un indice che la sostanza non è un medicinale vegetale.
- Per la qualifica del prodotto come dispositivo medico occorre dimostrare che il prodotto non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici.
- La goccia oculare in esame contenente acqua distillata di *Ginkgo biloba* è indicata per trattare i sintomi della secchezza oculare.
- Il *Ginkgo Biloba* è utilizzato sotto forma di acqua distillata quindi matrice prevalentemente acquosa.

6. TEST MECCANISMO D'AZIONE

- Per dimostrare il meccanismo d'azione di tipo chimico/fisico/meccanico è stato condotto un test in vitro per dimostrare l'azione idratante dell'acqua distillata di Ginkgo Biloba.

STUDIO DI EFFICACIA IN VITRO



Confermata azione idratante dell'acqua distillata di Ginkgo Biloba.

GOCCIA OCULARE CON GINKGO BILOBA

- ✓ Controllata lista herbal substances MDCG 2022-5
- ✓ Verificata corrispondenza con monografia EMA
- ✓ Analizzata documentazione materia prima
- ✓ Analizzata materia prima
- ✓ Tracciato profilo tossicologico materia prima
- ✓ Redatto rationale sul meccanismo d'azione
- ✓ Effettuato test a supporto azione idratante



Dispositivo medico di **classe IIb** in accordo alla **Regola 21** del Regolamento (UE) 2017/745.

GOCCIA OCULARE CON GINKGO BILOBA

MDCG 2021-24

Dispositivi medici di classe IIb – alcuni esempi

Iib	— class Iib in all other cases.	<ul style="list-style-type: none"> • Simethicone preparations for oral administration • Active coal for oral administration • Gel for vaginal moisturizing / vaginal lubricants • Eye drops for hydration • Ear drops^{1, 2} • Medical devices, for oral administration, for the treatment of diarrhoea, e.g. kaolin, diosmectite • Medical devices, for oral administration, for the treatment of obesity, e.g. fructooligosaccharides, glucomannan
-----	---------------------------------	--



CONCLUSIONI

1. Il Regolamento (UE) 2017/745 ha introdotto requisiti più stringenti e quindi ha comportato un aumento delle attività a carico del Fabbricante di dispositivi medici.
2. Indagare il meccanismo d'azione delle sostanze e quindi qualificare un prodotto come dispositivo medico non è né immediato né semplice.
3. Per i Fabbricanti di dispositivi medici a base di sostanze è fondamentale avere un team tecnico che abbia solide conoscenze in ambito regolatorio, qualitativo, analitico, pre-clinico e clinico.
4. La certificazione CE di un dispositivo medico è un percorso lungo ma porta sicuramente ad un'elevata qualità dei dispositivi medici.



SITOX

21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

www.sitox.org

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

Grazie per l'attenzione!



www.sitox.org