

1 **Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano**

2

3 **ANEXO 15**

4 **FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS HERBARIOS**

5

6

7 **Principio.**

8 Debido a la naturaleza compleja y variable de los medicamentos a base de plantas,  
9 **MEDICAMENTOS HERBARIOS**, el control de los materiales de partida, el almacenamiento y el  
10 procesado son operaciones que presentan una particular importancia en la fabricación de dichos  
11 medicamentos.

12 El “material de partida” en la fabricación de los medicamentos herbarios puede ser una droga  
13 vegetal o un preparado vegetal. La materia prima vegetal deberá ser de la calidad adecuada, y  
14 deberán proporcionarse los datos que avalen esa calidad al fabricante de la droga vegetal, el  
15 preparado vegetal / medicamento herbario. Para garantizar una calidad reproducible del material  
16 vegetal se debe disponer de información detallada sobre su producción agrícola. Tanto la  
17 selección de semillas, como las condiciones de cultivo y de cosecha, representan aspectos  
18 importantes de la calidad de la materia prima vegetal que pueden influir en la consistencia del  
19 producto terminado.

20 Este anexo es de aplicación a todos los materiales de partida drogas vegetales o preparados  
21 vegetales y a los requerimientos de BPF para la elaboración de medicamentos herbarios que  
22 deberán cumplir la parte I de BPF y las consideraciones particulares de este anexo.

23 **Tabla - Aplicación de BPF en medicamentos herbarios según las etapas de su fabricación**  
24 *(señaladas en gris claro).*

<b>Actividad</b>	<b>Buenas Prácticas Agrícolas</b>	<b>Parte II Guía BPF†</b>	<b>Parte I Guía BPF†</b>
Cultivo, recolección y cosecha de plantas, algas, hongos y líquenes, y recolección de exudados.			
Corte y secado de plantas, algas, hongos, líquenes y exudados.*			
Prensado de las plantas y destilación. **			
Corte fino, procesamiento de exudados, extracción de las drogas vegetales, fraccionamiento,			

purificación, concentración o fermentación de drogas vegetales.			
Procesados posteriores para obtener una forma farmacéutica (incluyendo el acondicionamiento del medicamento).			

25 Notas explicativas.

26 *La clasificación conforme a las BPF (Buenas Prácticas de Fabricación) de un material vegetal*  
 27 *dependerá del uso que dé el titular de la autorización de fabricación a dicho material. El material*  
 28 *puede ser clasificado como materia prima vegetal, producto intermedio o producto terminado. Es*  
 29 *responsabilidad del fabricante del medicamento garantizar que se aplica la clasificación adecuada*  
 30 *de las BPF.*

31 *\*Los fabricantes deberán garantizar que estos pasos se lleven a cabo de acuerdo con lo establecido*  
 32 *en la autorización de comercialización/registro. Para aquellos pasos iniciales que tengan lugar*  
 33 *sobre el terreno, la certificación del origen, tipo de cosecha, declaración de químicos usados, lugar*  
 34 *y época de recolección debe estar provista por el proveedor del material de partida. De*  
 35 *corresponder la certificación de Buenas Prácticas de Agricultura para los materiales de partida*  
 36 *deberán ser solicitados. Las BPF son de aplicación para los sucesivos pasos de corte y secado.*

37 *\*\* Si fuera necesario, las actividades de prensado de plantas y la destilación podrán formar parte*  
 38 *integral de la cosecha para mantener la calidad del producto dentro de las especificaciones*  
 39 *aprobadas. Dichas actividades se podrán llevar a cabo sobre el terreno. Estas circunstancias serán*  
 40 *en todo caso excepcionales y deberán justificarse en la documentación de autorización de*  
 41 *comercialización / registro pertinente. En cuanto a las actividades llevadas a cabo sobre el terreno*  
 42 *deberá garantizarse la existencia de documentación, control y validación apropiados conforme*  
 43 *con los principios de las BPF. Las autoridades reguladoras podrán llevar a cabo inspecciones de*  
 44 *BPF de estas actividades con el fin de evaluar su cumplimiento.*

## 45 **Instalaciones y equipos**

### 46 **Áreas de almacenamiento**

47 **1.** Las drogas vegetales deberán almacenarse en áreas separadas. El área de almacenamiento deberá  
 48 estar equipada de manera que esté protegido frente a la entrada de insectos y otros animales,  
 49 especialmente roedores. Se adoptarán medidas efectivas para prevenir la diseminación de dichos  
 50 animales y microorganismos que hayan podido ser recogidos al mismo tiempo que la droga vegetal  
 51 durante su cosecha, para prevenir la fermentación o el crecimiento de moho y para prevenir la  
 52 contaminación cruzada. Deberán usarse áreas cerradas diferentes para la cuarentena de sustancias  
 53 vegetales entrantes y para las sustancias vegetales aprobadas.

54 **2.** El área de almacenamiento estará bien ventilado y los recipientes se situarán de forma que  
 55 permitan la libre circulación de aire.

56 3. Se prestará especial atención a la limpieza y buen mantenimiento de las áreas de  
57 almacenamiento, en particular cuando se produzca polvo.

58 4. El almacenamiento de drogas vegetales y preparados vegetales puede requerir condiciones  
59 especiales de humedad, temperatura o de protección frente a la luz. Se proporcionarán y vigilarán  
60 estas condiciones.

### 61 **Área de producción**

62 5. Se tomarán precauciones específicas durante el muestreo, la pesada, la mezcla y las operaciones  
63 de procesado de las drogas vegetales y preparados vegetales siempre que se produzca polvo, para  
64 facilitar la limpieza y evitar la contaminación cruzada, como por ejemplo, extracción del polvo,  
65 instalaciones dedicadas, entre otros.

### 66 **Equipos**

67 6. Los equipos, los materiales empleados en las filtraciones y todos los instrumentos utilizados en  
68 el proceso de fabricación deberán ser compatibles con el solvente de extracción, con el fin de  
69 prevenir la liberación o la absorción no deseada de sustancias que puedan afectar al producto.

### 70 **Documentación**

#### 71 **Especificaciones de los materiales de partida.**

72 7. Los fabricantes de medicamentos herbarios deberán asegurar que sólo emplean materiales de  
73 partida vegetales fabricados de acuerdo con las BPF y con la autorización de comercialización.

74 7.1 Deberá estar disponible la documentación relativa a las auditorías a los proveedores de  
75 materiales de partida vegetales llevadas a cabo por los fabricantes del medicamento a base de  
76 plantas. Los registros de las auditorías de las sustancias activas son fundamentales para garantizar la  
77 calidad de las materias primas vegetales. El fabricante deberá asegurar que los proveedores de  
78 drogas/preparados vegetales cumplen las con las especificaciones oficialmente aceptadas a nivel  
79 nacional o internacional.

80 8. Para cumplir las exigencias referentes a las especificaciones, que se encuentran descritas en los  
81 requisitos básicos de la Guía, la documentación sobre drogas/preparados vegetales deberá incluir:

82 a) nombre científico botánico de acuerdo al sistema binomial (género, especie,  
83 subespecie/variedad y autor, p. ej. *Linnaeus*); cuando se considere apropiado deberá  
84 proporcionarse otra información relevante como el nombre de la variedad cultivada y el  
85 quimiotipo;

86 b) detalles sobre la fuente de la que procede la planta (país o región de origen y, cuando  
87 proceda, cultivo, momento de la cosecha, procedimientos de recolección, posibles  
88 plaguicidas utilizados, posible contaminación radiactiva, entre otras);

89 c) qué parte/s de la planta es/son utilizada/s;

- 90 d) cuando se utilice una planta seca, se especificará el sistema de secado;
- 91 e) descripción de las sustancias vegetales, con su examen macroscópico y/o microscópico;
- 92 f) pruebas de identificación adecuadas que incluyan, cuando sea apropiado, pruebas de  
93 identificación de constituyentes con actividad terapéutica conocida o de marcadores.
- 94 g) contenido en agua de las sustancias vegetales, determinado de conformidad con la  
95 Farmacopea Argentina o Farmacopeas reconocidas;
- 96
- 97 h) ensayo de valoración, cuando sea adecuado, de los constituyentes que tengan una actividad  
98 terapéutica conocida o de los marcadores;
- 99
- 100 i) En el caso de sustancias vegetales susceptibles de ser adulteradas/sustituidas se requerirán  
101 pruebas específicas distintivas. Se deberá disponer de un espécimen auténtico de referencia  
102 con fines de identificación;
- 103
- 104 j) los métodos adecuados para determinar la posible contaminación con plaguicidas y los  
105 límites aceptados, de conformidad con los métodos de Farmacopea Argentina o  
106 Farmacopeas reconocidas o, en su defecto, con un método validado apropiado, a menos que  
107 se justifique de otro modo;
- 108 k) ensayos para determinar la contaminación fúngica y/o microbiana, incluyendo aflatoxinas,  
109 otras micotoxinas, infestaciones por plagas y límites aceptados, cuando sea adecuado;  
110 ensayos de metales tóxicos y de posibles contaminantes y adulterantes, cuando proceda;
- 111 l) ensayos para materiales extraños, cuando proceda;
- 112 m) cualquier otro ensayo adicional de acuerdo a la monografía general sobre materia prima  
113 vegetal de la Farmacopea Argentina o Farmacopea reconocida o a la monografía específica  
114 de la sustancia vegetal, cuando corresponda.

115 **8.1** Se deberá documentar cualquier tratamiento utilizado para reducir la contaminación fúngica/  
116 microbiana u otro tipo de infestación. Las especificaciones y los procedimientos deberán estar  
117 disponibles e incluirán detalles del proceso, ensayos y límites de residuos.

118 **8.2** Los lotes de materias primas provenientes de diferentes zonas geográficas pueden ser mezclados  
119 para ser utilizado como material de partida, siempre y cuando se demuestre que la mezcla será  
120 homogénea microscópicamente, macroscópicamente y que el intervalo de concentración de los  
121 componentes activos o marcadores se corresponden a los valores internacionalmente aceptados para  
122 esa materia prima vegetal. Este procedimiento debe estar documentado.

### 123 **Instrucciones de elaboración**

124 **9.** Las instrucciones de elaboración describirán las diferentes operaciones llevadas a cabo en la  
125 droga vegetal, tales como la limpieza, secado, prensado y tamizado e incluirán el tiempo y las

126 temperaturas de secado, así como los métodos utilizados para controlar el tamaño de corte o tamaño  
127 de las partículas.

128 **10.** En particular, deberán existir instrucciones escritas y registros que aseguren que cada recipiente  
129 de drogas vegetales se examina cuidadosamente para detectar cualquier adulteración/sustitución o la  
130 presencia de materias extrañas, como piezas de metal o vidrio, partes o excrementos animales,  
131 piedras, arena, entre otros, o raíces o signos de descomposición.

132 **11.** Las instrucciones de elaboración deberán describir la seguridad del tamizado u otros métodos  
133 para retirar materiales extraños y los procedimientos para la limpieza/selección del material vegetal  
134 antes del almacenamiento de la droga vegetal aprobada o antes del inicio de la fabricación.

135 **12.** Respecto a la producción de un preparado vegetal, las instrucciones incluirán detalles sobre el  
136 solvente, el tiempo y la temperatura de extracción, detalles de todas las etapas de concentración y  
137 métodos utilizados.

### 138 **Control de calidad**

#### 139 **Toma de muestras**

140 **13.** Debido al hecho de que las drogas vegetales son heterogéneas por naturaleza, la toma de  
141 muestras tendrá que hacerse con especial cuidado por personal cualificado y con una particular  
142 experiencia para ello. Cada lote se identificará con su propia documentación.

143 **14.** Deberán tomarse muestras de referencia del material vegetal, especialmente en aquellos casos  
144 en los que la droga vegetal no está descrita en la Farmacopea Argentina o en otra Farmacopea  
145 reconocida. Si se emplean polvos, se requerirán muestras del material vegetal sin moler.

146 **15.** El personal de control de calidad deberá contar con experiencia en drogas vegetales, preparados  
147 vegetales y/o medicamentos herbarios, en particular, de forma que pueda realizar las pruebas de  
148 identificación y reconocer adulteraciones, presencia de crecimiento micótico, infestaciones, falta de  
149 uniformidad dentro de una misma entrega de material sin procesar, entre otros.

150 **16.** La identidad y calidad de las drogas vegetales, preparados vegetales y medicamentos herbarios  
151 se determinará conforme a la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Uso Humano vigente,  
152 relativa a la calidad y especificaciones de los medicamentos herbarios y medicamentos  
153 tradicionales herbarios y, cuando proceda, conforme a las monografías específicas en la  
154 Farmacopea Argentina o Farmacopeas reconocidas.

155 16.1 Para cumplir las exigencias referentes a las especificaciones, que se encuentran descritas en los  
156 requisitos básicos de la Guía, la documentación sobre productos terminados deberá incluir:

157 a) ensayos para determinar la contaminación fúngica y/o microbiana, incluyendo aflatoxinas,  
158 otras micotoxinas, cuando sea adecuado; ensayos de metales tóxicos y de posibles  
159 contaminantes y adulterantes, cuando proceda;

- 160 b) la determinación cualitativa / cuantitativa de los ingredientes activos. Si se conoce la  
161 actividad terapéutica de los componentes, éstos deben especificarse y determinarse. Cuando  
162 esto no es posible, las especificaciones deben estar basadas en la determinación de los  
163 marcadores por medio de métodos espectrofotométricos, perfiles cromatográficos u otros  
164 ensayos.  
165
- 166 c) si el producto terminado contiene varias materias primas vegetales y la determinación de  
167 los componentes activos individuales no es posible, puede ser determinado el contenido  
168 combinado de varios componentes activos. Debe justificarse la necesidad de tal  
169 procedimiento.
- 170 n) uniformidad de peso, desintegración, dureza, friabilidad (para comprimidos y cápsulas),  
171 viscosidad (para fluidos), humedad (en caso de formas farmacéuticas sólidas),  
172 características organolépticas y/o cualquier otro ensayo adicional de acuerdo a la  
173 monografía general sobre medicamento herbario de Farmacopea reconocida, cuando  
174 corresponda.  
175

#### 176 **Calificación y validación:**

177

178 **17.** La calificación de equipamiento crítico, la validación de procesos y el control de cambios son  
179 particularmente importantes en la producción de medicamentos herbarios, de los cuales a menudo  
180 no se conocen los constituyentes responsables de la actividad terapéutica. En este caso, la  
181 homogeneidad del proceso de producción asegura constancia de calidad, eficacia y seguridad de  
182 lote a lote.

183

184 **18.** Los procedimientos operativos estándar deben especificar los pasos y factores críticos de los  
185 procesos (por ejemplo tiempo de extracción, temperatura y pureza de los solventes) y los criterios  
186 de aceptación así como el tipo de validación realizada (por ejemplo prospectiva o concurrente –  
187 Anexo 5) y el número de lotes involucrados.

188

189 **19.** Se debe establecer un sistema de Control de Cambios para evaluar el efecto potencial de  
190 cualquier cambio en la calidad de las drogas vegetales particularmente en el contenido de  
191 ingredientes activos. Los controles adicionales y los estudios de validación realizados deben  
192 científicamente demostrar que el proceso continúa validado.

#### 193 **GLOSARIO**

##### 194 **CONSTITUYENTES CON ACTIVIDAD TERAPÉUTICA CONOCIDA**

195 Sustancias químicamente definidas o grupo de sustancias químicamente caracterizadas (ej:  
196 alcaloides, flavonoides u otros) de las cuales se considera que son responsables, total o parcialmente  
197 de la actividad terapéutica de drogas vegetales, preparados de drogas vegetales o medicamento  
198 herbario.

##### 199 **DROGA VEGETAL**

200 Plantas enteras y/o sus partes, fragmentadas o trozadas, no procesadas, secas o frescas, empleadas  
201 con fines medicinales. También se incluyen exudados (gomas, resinas, mucílagos, látex y ceras) que

202 no hayan sido sometidas a un tratamiento específico. La droga vegetal se define por la parte usada y  
203 el nombre científico de la especie (género, especie y sigla del/los autor/es), incluyendo familia y  
204 variedad cuando corresponda. A los fines del registro, las algas, hongos y líquenes serán  
205 considerados drogas vegetales.

#### 206 **EXCIPIENTES DE CORRECCIÓN**

207 Son excipientes utilizados para estandarizar la droga vegetal o el preparado de droga vegetal, en  
208 forma exclusiva.

#### 209 **MARCADOR**

210 Componente químicamente definido o grupo de constituyentes químicamente caracterizados que  
211 forman parte de la droga vegetal o del preparado de droga vegetal o del medicamento herbario,  
212 seleccionado/s como referencia en el control de calidad, independientemente de si posee/n actividad  
213 terapéutica o no. Si en la materia prima vegetal se conocen constituyentes con actividad terapéutica,  
214 éstos serán los marcadores de elección.

#### 215 **MATERIALES DE PARTIDA VEGETAL**

216 Droga vegetal o preparado de droga vegetal.  
217

#### 218 **MEDICAMENTO HERBARIO**

219 Medicamento que contiene como ingrediente activo una o más drogas vegetales, o uno o más  
220 preparados de drogas vegetales, o una o más drogas vegetales en combinación con uno o más  
221 preparados de drogas vegetales, a los fines de la prevención y el tratamiento de enfermedades  
222 físicas, el alivio de los síntomas de las enfermedades y la modificación o regulación beneficiosa del  
223 organismo.  
224

#### 225 **PREPARADO DE DROGA VEGETAL**

226 Preparaciones obtenidas sometiendo las drogas vegetales a tratamientos tales como molienda,  
227 extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación  
228 (polvos de drogas vegetales, extractos, aceites fijos o esenciales, jugos y exudados procesados).

#### 229 **PRINCIPIO ACTIVO**

230 Sustancias químicamente definidas o grupo de sustancias químicamente caracterizadas (ej:  
231 alcaloides, flavonoides u otros), de las cuales se considera que son responsables, total o  
232 parcialmente de la actividad terapéutica de drogas vegetales, preparados de drogas vegetales o  
233 medicamentos herbarios.  
234

#### 235 **RELACION DROGA VEGETAL: PREPARADO DE DROGA VEGETAL (RDP)**

236 Expresión que relaciona la cantidad de droga vegetal empleada en la manufactura de un preparado  
237 de droga vegetal y la cantidad final obtenida de preparado de droga vegetal. El número declarado  
238 en primer lugar, especificado en un intervalo, define la cantidad de droga vegetal usada: el número  
239 declarado luego de los dos puntos, corresponde a la cantidad final obtenida de preparado de droga  
240 vegetal.

241 .

242

243