

**REPUBLICA DE CUBA**  
**MINISTERIO DE SALUD PUBLICA**  
**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL**  
**DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

**ANEXO No. 03**

**BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN**  
**DE MEDICAMENTOS HERBARIOS**

**DE LA REGULACIÓN No. 16/2000**

**DIRECTRICES SOBRE BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE**  
**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
1. GENERALIDADES.....	3
2. DEFINICIONES.....	3
3. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD .....	4
4. CONTROL DE LA CALIDAD.. .....	5
5. DOCUMENTACION.....	6
6. INSTALACIONES.....	8
7. MATERIALES.....	9
8. PRODUCCION.....	10
9. BIBLIOGRAFIA.. .....	11

## 1.- Generalidades

1.1- Las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, es el documento aplicable en nuestro país que establece las consideraciones generales que un productor tendrá en cuenta para lograr la calidad, seguridad y eficacia deseada al producir un medicamento; en el caso de los medicamentos herbarios, existen particularidades, como son, el control de los materiales de partida, el almacenamiento y el proceso de producción en sí, que conllevan a definir determinados aspectos específicos, los cuales se tratarán independientemente y conforme a sus características propias. De este hecho se desprende la necesidad de elaborar el siguiente documento a modo de anexo, que establezca las pautas que rijan estas producciones.

1.2- El objetivo de esta regulación es establecer los requisitos indispensables para el cumplimiento de las condiciones exigidas para la fabricación y comercialización de los medicamentos herbarios y serán de estricto cumplimiento en todos aquellos laboratorios destinados a este fin.

## 2. Definiciones:

**Denominación científica:** Nombre en latín actualizado de una droga vegetal que permite ubicarla taxonómicamente según normas internacionales reconocidas. Incluirá familia, género, especie y autor

**Denominación común:** Nombres comunes con los que se conoce la especie.

**Excipientes:** Sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica, sin excluir la posibilidad de que determinados excipientes puedan causar reacciones alérgicas o efectos indeseables. Se emplean a fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más sustancias activas, así como dar una forma o consistencia adecuada a la preparación.

**Extractos:** Preparaciones concentradas de consistencia líquida, sólida o intermedia, obtenidas normalmente a partir de material animal o vegetal desecado. Para algunas preparaciones, el material a extraer puede requerir un tratamiento previo, como por ejemplo, inactivación de enzimas, trituración o desengrasado. Los extractos se preparan por maceración, percolación o por otros métodos validados adecuados que utilizan etanol u otro disolvente. Después de la extracción, si es necesario, se eliminan las sustancias no deseadas.

**Material de partida:** Sustancias activas o excipientes que se emplean para la fabricación de productos farmacéuticos, así como el envase que contiene al producto terminado.

**Marcadores:** Son constituyentes que forman parte de las drogas vegetales o de sus preparados y tienen interés únicamente con propósito de control, independientemente de tener actividad terapéutica o no. Si se conocen las sustancias activas de la droga vegetal, éstas serán los marcadores de elección. Puede servir para calcular la cantidad de droga vegetal o sus preparaciones en el producto final.

**Medicamentos Herbarios:** Productos medicinales acabados y etiquetados cuyas sustancias activas están formadas por partes aéreas o subterráneas de plantas, u otro material vegetal, o combinaciones de éste, o en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales, que se utiliza con fines terapéuticos. Pueden contener excipientes además de las sustancias activas.

Cuando el material vegetal se combina con sustancias químicamente definidas o sus mezclas (aún cuando fuesen constituyentes aislados de plantas) no se consideran medicamentos herbarios.

**Preparado vegetal:** Droga vegetal molida o pulverizada, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, jugos, bálsamos, gomas o resinas procesadas, látex, etc., preparados a partir de drogas vegetales y preparaciones cuyas producciones comprendan procesos de fraccionamiento, purificación y concentración. También pueden formar parte de los preparados otros componentes tales como solventes, diluentes y preservantes.

**Preparaciones oficinales:** Cualquier producto medicinal que es preparado en la farmacia de manera artesanal o semiindustrial, de acuerdo con las indicaciones de una Farmacopea o Norma y que se destina directamente al paciente que es servido por esa farmacia en particular.

**Sustancias activas:** Sustancias o mezclas de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico específico, o bien, que sean profármacos que al ser administrados al organismo adquieran actividad farmacológica. La droga vegetal o preparado vegetal se consideran sustancias activas.

**Tinturas:** Preparaciones líquidas obtenidas generalmente a partir de materias primas vegetales o animales desecadas. En ciertos casos, las materias a extraer pueden requerir un tratamiento previo, como inactivación de enzimas, molturación o desengrasado. Las tinturas se obtienen por maceración, percolación u otros procedimientos apropiados y validados, utilizando alcohol de graduación adecuada. Se pueden preparar igualmente por disolución o dilución de un extracto en etanol de concentración adecuada. Se obtienen generalmente utilizando 1 parte de droga y 10 partes de disolvente de extracción. Las tinturas suelen ser transparentes. En reposo pueden formar un ligero sedimento, siempre que la composición de la tintura no se modifique de modo significativo.

### **3. Aseguramiento de la Calidad.**

3.1- Requisitos exigidos en las pruebas a las materias primas:

3.1.1- En reemplazo de la prueba efectuada por el fabricante, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y una auditoría in situ de la capacidad del proveedor. Los certificados contendrán la siguiente información:

- Identificación del proveedor, firma de funcionario competente y declaración de la idoneidad del primero.
- Nombre y número de lote del material sometido a prueba.

- Indicación de las especificaciones y métodos empleados.
- Indicación de los resultados obtenidos en las pruebas y fecha de las mismas.

#### **4. Control de la Calidad:**

4.1- El personal de Control de Calidad tendrá conocimientos específicos en productos medicinales herbarios de manera que sea capaz de llevar a cabo ensayos de identificación y reconocer adulteración, determinaciones de la calidad microbiológicas, no uniformidad dentro de un lote de drogas crudas.

##### 4.2- Muestreo:

4.2.1- Dado el hecho que las drogas crudas son un agregado de plantas individuales y contienen un elemento de heterogeneidad, sus muestreos se llevarán a cabo con cuidados especiales por personal con conocimientos específicos. Cada lote será identificado con su documentación propia.

##### 4.3- Ensayos:

4.3.1-La identidad y calidad de las preparaciones de droga vegetal y de producto terminado se ensayará como se describe a continuación:

- Los ensayos de control en el producto terminado permitirán la determinación cuantitativa y cualitativa de la composición de los ingredientes activos y darán una especificación usando marcadores si los constituyentes con actividad terapéutica son desconocidos. En el caso de drogas vegetales o preparaciones de drogas vegetales con constituyente de actividad terapéutica conocida, tendrán que ser especificados estos constituyentes y determinados cuantitativamente.

Si un medicamento herbario contiene diversas drogas vegetales o preparaciones de diversas drogas vegetales y no es posible realizar una determinación cuantitativa de cada ingrediente activo, la determinación se llevará a cabo para la mezcla.

Se justificará la necesidad de realizar este procedimiento.

##### 4.4- Estudios de Estabilidad:

4.4.1- No bastará con determinar la estabilidad únicamente de los constituyentes con actividad terapéutica conocida, puesto que los materiales vegetales o las preparaciones vegetales en su totalidad se consideran como la sustancia activa. Hay que demostrar igualmente, hasta donde sea posible, por ejemplo, mediante la comparación de los cromatogramas, que las otras sustancias presentes son estables y que su contenido, como proporción del total, permanece constante.

4.4.2- Si un medicamento herbario contiene varios materiales vegetales o preparaciones de varios materiales vegetales y no es factible determinar la estabilidad de cada sustancia activa, la estabilidad del producto se determinará mediante métodos como la cromatografía, métodos de valoración de uso general y pruebas de sus propiedades físicas y organolépticas u otras pruebas adecuadas.

## 5. Documentación:

### 5.1- Documentos:

5.1.1- La fórmula maestra es una de las partes integrantes del expediente maestro, existirá para cada producto y cada tamaño de lote que vaya a ser fabricado y además de todos los parámetros exigidos en las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, incluirá:

- Nombre y cantidad de cada ingrediente activo por unidad de dosis o medida del producto terminado, declarando la masa o medida total de cada forma de dosis. Se especificará si la sustancia activa es un extracto, la planta molida o parte de la misma.

### 5.1.2- Especificaciones:

- Especificaciones de los materiales de partida:

Además de las especificadas en la guía general de BPF, las especificaciones para la droga vegetal y preparado vegetal, deberán incluir:

Droga vegetal:

- Denominación Científica en idioma latín (familia, género, especie, variedad y autoridad. Se recomienda la clasificación de Linneus).
  - Características macroscópicas (forma, tamaño, caracteres superficiales, textura y fractura).
  - Características microscópicas (corte histológico y del polvo).
  - Ensayos de identificación para sustancias activas conocidas o marcadores.
  - Ensayos de identificación para la mezcla de componentes donde no se conoce la sustancia activa o marcador.
  - Cuantificación de (las) sustancia(s) activa(s) o marcador(es) (de ser posible).
  - Ensayos para cenizas totales y cenizas insolubles en ácidos hidroalcohólicos.
  - Ensayos para determinar materias extrañas y límites de aceptación.
  - Contenido de agua.
  - Ensayos para metales pesados y para probables contaminantes y adulterantes. (Si procede).
  - Tamaño de partículas (si procede).
  - Ensayos para determinar límites microbiológicos y aflatoxinas.
  - Peso promedio.
- Algún tratamiento usado para reducir contaminación por microorganismos u otras fuentes de contaminación se documentará

Preparado vegetal:

- Definición.
- Características organolépticas.
- Ensayos de identificación a los ingredientes activos conocidos o marcadores. (De ser posible).

- Ensayos de identificación para la mezcla de componentes donde no se conoce la sustancia activa o marcador.
  - Cuantificación de (las) sustancia(s) activa(s) o marcador(es), cuando sea posible.
  - Determinación de la densidad (para soluciones).
  - Determinación del contenido de agua (para sólidos).
  - Determinación de solventes residuales.(Si procede)
  - Ensayos para la determinación del índice de refracción.
  - Ensayos para la determinación del contenido alcohólico.
  - Ensayos para la determinación de sólidos totales.
  - Determinación de pH.
  - Ensayos para la determinación de la calidad microbiológica.
  - Peso o volumen promedio, según sea el caso.
- Requisitos cualitativos y cuantitativos:

Estos se expresarán de las siguientes formas:

1. Droga vegetal:
  - a) Declarar la cantidad de droga vegetal; o bien
  - b) La cantidad de droga vegetal puede indicarse como un intervalo de valores que corresponda a una cantidad definida de constituyentes de actividad terapéutica conocida.

Ejemplo:

<b>Nombre de la sustancia activa</b>	<b>Cantidad</b>
Sennae folium	a) 900mg o b) 830 – 1000mg, que corresponden a 25 mg de glucósidos de hidroxiantraceno, calculados como senósido B

2. Preparación vegetal:
  - a) Hay que declarar la cantidad equivalente o la razón entre el material vegetal y la preparación vegetal (esto no se aplica a los aceites grasos o esenciales); o bien
  - b) La cantidad de la preparación vegetal se puede indicar como un intervalo de valores, que corresponda a una cantidad definida de constituyentes con actividad terapéutica conocida.

Es preciso indicar la composición de cualquier disolvente o mezcla de disolventes usados y la proporción entre el peso del material y el volumen del solvente; si es etanol se expresará su porcentaje. Se señalará el estado físico del extracto.

Si durante la fabricación de la preparación vegetal se agrega cualquier otra sustancia para ajustar el nivel de los constituyentes de actividad terapéutica conocida, o con cualquiera otra finalidad, la sustancia o sustancias agregadas se describirán como “otros ingredientes” y el extracto como la “sustancia activa”.

Ejemplo:

<b>Nombre de la sustancia activa</b>	<b>Cantidad</b>
Sennae folium	a) 125mg de extracto etanólico (8:1) o 125 mg de extracto etanólico, equivalentes a 1000 mg de Sennae folium, o bien b) 100 – 130 mg de extracto etanólico (8:1), que corresponden a 25 mg de glucósidos de hidroxiantraceno, calculados como senósido B.

#### **Otro ingrediente**

Dextrina 20 – 50 mg

- Especificaciones del producto terminado:
- Además de las exigidas en las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, incluirá el nombre científico de la planta de la que proceda la droga vegetal.
- Las pruebas de control del producto acabado permitirán la determinación cualitativa y cuantitativa de las sustancias activas. Si se conoce la actividad terapéutica de los constituyentes, se especificará. Cuando esto no es factible, las especificaciones se basarán en la determinación de marcadores.
- Si el producto acabado o la preparación contiene varias drogas vegetales y no es factible la determinación cuantitativa de cada sustancia activa, se puede determinar el contenido combinado de varios principios activos. Hay que justificar la necesidad de este tipo de procedimiento.

### **6. Instalaciones:**

#### 6.1- Areas de Producción:

6.1.1- Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos a base de recursos naturales, estarán diseñadas y construidas de tal manera que faciliten la higienización adecuada. Cuando se alterne la fabricación con medicamentos de síntesis se tendrán procedimientos de limpieza validados.

6.1.2- Condiciones especiales se tomarán durante el muestreo, pesada, mezcla y operaciones de procesamiento de drogas crudas, siempre que se genere polvo, garantizándose la limpieza y evitando la contaminación cruzada, como por ejemplo: con extracción de polvos, instalaciones segregadas, etc.

#### 6.1.3- Áreas de secado y molinado

- El secado y molinado de la droga vegetal se realizará en áreas independientes y separadas de las demás áreas de producción.

- Esta área contará como mínimo con recolectores de polvo y extracción de aire que garantice la protección del medio ambiente.
- El personal que trabaja en estas áreas tendrá y usará los elementos de seguridad individual necesarios (por ejemplo, protectores de oídos y máscara con filtro para protegerse del polvo).

#### 6.1.4- Area de líquidos y semisólidos no estériles

- Esta área comprende las secciones propias para la elaboración de extractos, jarabes, elixires, emulsiones, suspensiones, soluciones, ungüentos, cremas y geles.

#### 6.1.5- Area de sólidos no estériles

- Esta área puede estar compuesta por diferentes secciones que de acuerdo con el proceso unitario, pueden ser independientes o delimitadas por zonas: mezcla, granulación, compresión (tabletas), llenado de cápsulas y grageas.
- Se contará con la zona de lavado de materiales y equipos necesarios para el buen desarrollo del proceso.
- La limpieza de esta área entre una producción y otra, garantizará que no queden residuos del producto anterior ni microorganismos patógenos.

#### 6.2- Area de almacenamiento:

6.2.1- Existirá un área para las drogas crudas no procesadas separada de las demás.

6.2.2- El área de almacenamiento será bien ventilada y equipada de forma tal que brinde protección contra la entrada de insectos u otros animales especialmente roedores.

6.2.3- Se tomarán medidas efectivas para prevenir que se propaguen algunos tipos de animales y microorganismos que vengan con la planta cruda y así prevenir la contaminación cruzada.

6.2.4- Los recipientes estarán bien identificados y situados de manera que se permita la circulación libre del aire.

6.2.5- Especial atención se brindará a la limpieza y buen mantenimiento de las áreas de almacenamiento particularmente cuando se genera polvo.

6.2.6- El almacenamiento de plantas, extractos, tinturas y otras preparaciones requerirá condiciones especiales de humedad, temperatura y/o protección de la luz. Estas condiciones deberán asegurarse y monitorearse.

### 7. Materiales:

El principal objetivo de un laboratorio de productos farmacéuticos con base en recursos naturales es elaborar productos terminados, mediante una combinación de materiales (recurso natural, sustancias auxiliares y materiales de envase y rotulado). Se debe prestar atención especial a los materiales empleados.

## 7.1- Materias primas:

7.1.1 El cultivo de la planta medicinal cumplirá con las Normas Ramales de la Agricultura 1141 y 1142 y con los requisitos de:

- Cultivo para ser usado como planta medicinal.
- Especificaciones para la identidad del material vegetal.
- Especificaciones microbiológicas.

7.1.2 Cuando se trate de droga vegetal el fabricante exigirá al proveedor la entrega de un registro de calidad en el cual garantice la identidad, calidad microbiológica y los demás requisitos exigidos por el comprador.

## 7.2- Materiales de Referencia:

7.2.1 Las sustancias de referencia pueden estar disponibles en forma de sustancias de referencia oficiales, sustancias de referencia preparadas y validadas por el fabricante y como patrón de referencia herbario para usarlas en pruebas comparativas, por ejemplo, el examen visual, microscópico y la cromatografía.

7.2.2 Se mantendrán en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada para el efecto; esta condición es de estricto cumplimiento, cuando la sustancia de referencia es material vegetal, que ha sido clasificado previamente por un herbario reconocido internacionalmente (Herbario de la Academia de Ciencias, Herbario del INIFAT o Herbario del Jardín Botánico Nacional).

## 8. Producción

### 8.1- Instrucciones en el procesamiento o fabricación.

8.1.1- Las instrucciones en el procesamiento describirán las diferentes operaciones llevadas a cabo tanto sobre la planta cruda, como de su cosecha, tales como desecación, triturado y tamizado e incluirán tiempo de secado, temperatura y métodos usados para controlar fragmentos o tamaño de partículas

8.1.2- Describirán además medidas de seguridad en el tamizado u otros métodos para retirar materiales extraños.

8.1.3- Se incluirán los detalles de cualquier proceso, como la fumigación, usado para disminuir la contaminación microbiana, junto con los métodos para determinar el grado de tal contaminación.

8.1.4- Para la producción de una preparación vegetal, se incluirán detalles de vehículos o disolventes que pueda utilizarse, tiempo y temperatura de extracción, detalles de la concentración y método usado.

## 9. Bibliografía:

1. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32° informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 1992: 46-54; 78-80 (OMS. Serie de Informes Técnicos. N° 823).
2. Quality control methods for medicinal plant materials. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 1992 (documento inédito WHO/PHARM/92. 559/rev. 1).
3. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 34° informe, Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 1996: 124-129 (OMS. Serie de Informes Técnicos. N° 863).
4. The rules governing medicinal products in the European Union. Eudralex. Volume 4. Pharmaceutical legislation. Medicinal products for human and veterinary use. Good manufacturing practices. Annex 7 "Manufacture of herbal medicinal products".
5. Anexo Técnico de la Resolución por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufacturas de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales Vigentes. Colombia 1998.
6. Regulación N° 16-2000 " Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos".
7. Guidance for Industry. Botanical Drug Products. Draft Guidance. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 2000.