

Anexo 08 - Prácticas adecuadas de fabricación: Directrices suplementarias para la fabricación de productos medicinales herbarios

© Organización Mundial de la Salud

OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 863, 1996

1. Glosario
2. Aspectos generales
3. Locales
4. Documentación
5. Control de la calidad
6. Pruebas de estabilidad
7. Referencias

1. Glosario

Las definiciones que se dan a continuación son aplicables a los términos usados en estas directrices. Los términos pueden tener significados diferentes en otros contextos.

constituyentes con actividad terapéutica conocida

Sustancias o grupos de sustancias químicamente definidos que contribuyen de modo probado a la actividad terapéutica de un material o una preparación de origen vegetal.

marcadores

Constituyentes de un material de planta medicinal que están químicamente definidos y son de interés para fines de control. En general, los marcadores se emplean cuando los constituyentes de la actividad terapéutica conocida no se encuentran o son inciertos, y pueden usarse para calcular la cantidad de material o preparación de origen vegetal presente en el producto acabado. Cuando las materias primas se someten a prueba, hay que determinar cuantitativamente los marcadores presentes en el material o la preparación de origen vegetal.

material de planta medicinal (material vegetal crudo, medicamento vegetal)

Plantas medicinales o sus partes que se recolectan con fines medicinales.

planta medicinal

Planta (silvestre o cultivada) que se usa con fines medicinales.

preparaciones vegetales

Material vegetal en fragmentos o pulverizado, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, resinas, gomas, bálsamos, jugos exprimidos, etc., preparados a partir de material vegetal, y preparaciones en cuya producción interviene un proceso de fraccionamiento, purificación o concentración, pero excluyendo los

constituyentes aislados químicamente definidos. Una preparación vegetal se puede considerar como el principio activo, tanto si se conocen como si desconocen los constituyentes que ejercen las actividades terapéuticas.

producto medicinal herbario

Producto medicinal que contiene, como principios activos, exclusivamente material o preparaciones vegetales. El término se aplica generalmente a un producto acabado. Si se refiere a un producto sin acabar, debe indicarse así.

2. Aspectos generales

A diferencia de los productos farmacéuticos convencionales, que por lo común se preparan a partir de materiales sintéticos mediante técnicas y procedimientos de fabricación reproducibles, los productos medicinales herbarios se preparan a partir de material de origen vegetal que puede estar sujeto a contaminación y deterioro, y cuya composición y propiedades pueden variar. Además, en la fabricación y el control de la calidad de los productos medicinales herbarios a menudo se usan procedimientos y técnicas que difieren considerablemente de los que se emplean para los productos farmacéuticos convencionales.

El control de las materias primas, el almacenamiento y el procesado asumen especial importancia a causa de la naturaleza a menudo compleja y variable de muchos productos medicinales herbarios y del número y la pequeña cantidad de principios activos definidos presentes en ellos.

3. Locales

Zonas de almacenamiento

Los materiales de plantas medicinales se deben almacenar en zonas separadas. La zona de almacenamiento deberá estar bien ventilada y equipada para protegerla de la entrada de insectos u otros animales, especialmente roedores. Se tomarán medidas eficaces para limitar la propagación de animales y microorganismos introducidos con el material vegetal y para prevenir la contaminación cruzada. Los recipientes se colocarán de manera tal que el aire circule libremente entre ellos.

Se prestará especial atención a la limpieza y el mantenimiento adecuado de las zonas de almacenamiento, particularmente cuando se genere polvo.

El almacenamiento de plantas, extractos, tinturas y otras preparaciones puede exigir condiciones especiales de humedad y temperatura o protección de la luz; se adoptarán medidas para implantar y vigilar estas condiciones.

Zona de producción

A fin de facilitar la limpieza y evitar la contaminación cruzada siempre que se genera polvo, se adoptarán precauciones especiales durante el muestreo, pesado, mezclado y procesado de plantas medicinales, por ejemplo, mediante el uso de equipo de extracción de polvo o de locales exclusivos.

4. Documentación

Especificaciones de las materias primas

Además de los datos mencionados en las secciones 14 y 18 de «Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos» (1), en la medida de lo posible las especificaciones de los materiales de plantas medicinales incluirán los siguientes datos:

- El nombre botánico, con referencia a los autores.
- Detalles de la procedencia de la planta (país o región de origen y, si corresponde, método de cultivo, época de la cosecha, procedimientos de recolección, posibles plaguicidas utilizados, etc.).
- Indicación del uso de la planta entera o de sólo una parte.
- Cuando se compran plantas secas, indicación del sistema de desecación utilizado.
- Descripción del material vegetal basada en la inspección visual o microscópica.
- Pruebas de identificación adecuadas, en especial, si corresponde, pruebas de identificación de principios activos o marcadores conocidos.
- Valoración, si corresponde, de los constituyentes de actividad terapéutica o marcadores conocidos.
- Métodos adecuados para la determinación de una posible contaminación con plaguicidas y los límites aceptables de dicha contaminación.
- Resultados de las pruebas para metales tóxicos y para probables contaminantes, sustancias extrañas y adulterantes.
- Resultados de las pruebas de contaminación microbiana y aflatoxinas.

Se documentará todo tratamiento aplicado para disminuir la contaminación por hongos/microbios u otra infestación. Se incluirán las instrucciones sobre la realización de esos procedimientos, incluyendo detalles del proceso, las pruebas y los límites de los residuos.

Requisitos cualitativos y cuantitativos

Estos se expresarán de las siguientes formas:

1. Material de planta medicinal:

a) hay que declarar la cantidad de material vegetal; o bien

b) la cantidad de material vegetal puede indicarse como un intervalo de valores, que corresponda a una cantidad definida de constituyentes de actividad terapéutica conocida.

Ejemplo:

<i>Nombre del principio activo</i>	<i>Cantidad</i>
Sennae folium	a) 900 mg o b) 830-1000 mg, 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 (véase el ejemplo).

Es preciso indicar la composición de cualquier disolvente o mezcla de disolventes usados y 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 genuino como el «principio activo».

Ejemplo:

<i>Principio activo</i>	<i>Cantidad</i>
Sennae folium	a) 125 mg 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
<i>Otro ingrediente</i>	
Dextrina	20-50 mg

Especificaciones para el producto acabado

Las pruebas de control del producto acabado deben permitir la determinación cualitativa y cuantitativa de los principios activos. Si se conoce la actividad terapéutica de los constituyentes, se especificará y determinará cuantitativamente. Cuando esto no es factible, las especificaciones se basarán en la determinación de marcadores.

Si el producto acabado o la preparación contiene varios materiales vegetales y no es factible la determinación cuantitativa de cada principio activo, se puede determinar el contenido combinado de varios principios activos. Hay que justificar la necesidad de este tipo de procedimiento.

Instrucciones de procesado

En las instrucciones de procesado se deben enumerar las diferentes operaciones que se efectuarán con el material vegetal, tales como desecación, trituración y tamizado, e incluir asimismo las temperaturas requeridas en el proceso de desecación, y los métodos que se usarán para regular el tamaño de los fragmentos o partículas. Se darán asimismo instrucciones sobre el tamizado u otros métodos para retirar materiales extraños. 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.

Para la producción de preparaciones vegetales, las instrucciones especificarán todo vehículo o disolvente que pueda utilizarse, los tiempos y las temperaturas que habrá que observar durante la extracción, y cualesquiera métodos de concentración que sean necesarios.

5. Control de la calidad

El personal de los servicios de control de la calidad deberá tener conocimientos técnicos especiales en el área de productos medicinales herbarios para que pueda llevar a cabo las pruebas de identificación y comprobar una posible adulteración, la presencia de hongos o infestaciones, la falta de uniformidad en una expedición de materiales de plantas medicinales, etc.

Se debe disponer de muestras de referencia de los materiales vegetales para usarlas en pruebas comparativas, por ejemplo, el examen visual y microscópico y la cromatografía.

Muestreo

El muestreo ha de hacerse con especial cuidado y estará a cargo de personal que tenga los conocimientos técnicos necesarios, pues los materiales de plantas medicinales están compuestos de plantas individuales o partes de las plantas y, por consiguiente, son heterogéneos hasta cierto punto.

En el documento *Quality control methods for medicinal plant materials* [Métodos de control de la calidad para materiales de plantas medicinales] (2) se ofrece mayor orientación sobre muestreo, inspección visual, métodos analíticos, etc.

6. Pruebas de estabilidad

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 el principio activo. 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.

Si un producto medicinal herbario contiene varios materiales vegetales o preparaciones de varios materiales vegetales, y no es factible determinar la estabilidad de cada principio activo, 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.

Referencias

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; se puede obtener solicitándolo a la División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).