



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

ANEXO VIII

Productos Fitoterápicos

1. CONSIDERACIONES GENERALES:

1.1. Los lineamientos expuestos en este anexo están dirigidas a su aplicación en Productos Fitoterápicos.

1.2. Los elaboradores de Productos Fitoterápicos deberán ajustarse a estas prácticas y a las expuestas en el cuerpo principal de las Buenas Practicas de Fabricación para Elaboradores, Importadores y Exportadores de Medicamentos.

1.3. Contrariamente a los productos farmacéuticos convencionales, que están fabricados generalmente a partir de materias primas sintéticas por medio de técnicas y procedimientos reproducibles de fabricación, los productos fitoterápicos están preparados a partir de material de origen vegetal que puede estar sujeto a contaminación y deterioro, de modo que estos pueden variar en su composición y características.

1.4. El control de las materias primas, el almacenamiento y el proceso de manufactura asume particular importancia debido a la naturaleza a menudo compleja y variable de muchos productos fitoterápicos, al número de principios activos y a la poca cantidad de ellos que se encuentran definidos. A tal efecto, debe aplicarse un adecuado sistema de aseguramiento de la calidad en la elaboración y el control de calidad de los productos fitoterápicos.

2. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN:

2.1. La calificación de equipamiento crítico, la validación de procesos y el control de cambios son particularmente importantes en la producción de medicamentos fitoterápicos, de los cuales a menudo no se conocen los constituyentes responsables de la actividad terapéutica. En este



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

caso, la homogeneidad del proceso de producción asegura constancia de calidad, eficacia y seguridad lote a lote.
Ver Anexo II "Validación y Calificación".

3. SANITIZACIÓN E HIGIENE:

3.1. Durante el cultivo, cosecha, recolección y procesado las materias primas son expuestas a un gran número de contaminantes, en especial microbiológicos. En relación a reducir esta exposición, es requisito que el personal encargado del manipuleo del material vegetal y productos fitoterápicos, tenga un alto grado de higiene personal así como también que haya recibido un entrenamiento adecuado acerca de los cuidados y responsabilidades referidas a la higiene.

3.2. El personal debe estar debidamente protegido del contacto con elementos tóxicos y materiales vegetales potencialmente alergénicos por medio de una indumentaria adecuada.

3.3. Se debe prestar especial atención a la limpieza y buen mantenimiento de las áreas de producción y depósito, particularmente cuando se genera polvo.

4. PERSONAL Y ENTRENAMIENTO:

4.1. El personal involucrado en el proceso de elaboración o en el control de calidad, debe estar bajo la autoridad de una persona entrenada y con la suficiente experiencia en el área específica de proceso y control de calidad de materias primas y productos fitoterápicos. Lo mismo se aplica para la persona autorizada.

4.2. Con el fin de asegurar una alta calidad en los productos fitoterápicos, el personal debe tener un adecuado nivel de entrenamiento en áreas como botánica, fitoquímica y farmacognosia. Se llevarán registros del entrenamiento y periódicamente se evaluará la efectividad de los programas de entrenamiento realizados.

5. AUTOINSPECCIONES:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

5.1. El equipo de autoinspección debe consistir en personas expertas en sus campos. Al menos un miembro del equipo debe poseer particular experiencia en drogas vegetales y en los procesos que se realizan sobre las mismas en la producción de preparados de drogas vegetales y medicamentos fitoterápicos.

6. RECLAMOS Y RETIROS DE PRODUCTOS:

6.1. La persona responsable del manejo de quejas y reclamos, debe poseer experiencia en áreas específicas de control de calidad de materiales vegetales y productos fitoterápicos. Debe tomarse especial atención para establecer si el reclamo fue causado por adulteración.

6.2. Los medicamentos fitoterápicos retirados del mercado deben ser segregados en un área segura, que cumpla los requerimientos especificados en el subtítulo "Áreas de depósito", hasta que se decida su destino final mediante un procedimiento previamente escrito.

7. INSTALACIONES:

Áreas de Depósito

7.1 Debido a que las materias primas de origen vegetal y los preparados de drogas vegetales son fácilmente degradables, atractivos para ciertos animales y sensibles a la contaminación microbiana, el correcto almacenamiento de los mismos asume especial importancia.

7.2 Las materias primas vegetales se deben almacenar en áreas separadas. El depósito debe estar bien ventilado y equipado de manera de proteger contra el ingreso de insectos y animales, especialmente roedores. Se deben tomar medidas eficaces para limitar la diseminación de microorganismos y/o insectos introducidos con las materias primas y para prevenir la contaminación cruzada.

7.3 Los envases se deben situar de tal manera que permitan la libre circulación de aire y faciliten la limpieza. A tal efecto los contenedores



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

deben ser almacenados separados del suelo y separados entre sí con el fin de facilitar la limpieza e inspección.

7.4 Para minimizar el riesgo de contaminación, no debe existir contacto directo entre los materiales y las estanterías o pallets especialmente si estos son de madera.

7.5 El almacenamiento de plantas, extractos, tinturas y otras preparaciones de drogas vegetales puede requerir condiciones especiales de humedad y temperatura o protección contra la luz; debe asegurarse que estas condiciones son controladas y monitoreadas.

Áreas de Producción:

7.6 Con el propósito de facilitar la limpieza y evitar la contaminación cruzada, deben tomarse precauciones especiales durante el muestreo, pesada, y procesos de producción. Se debe contar con instalaciones dedicadas y/o sistemas de extracción de polvo.

7.7 Los recipientes para desechos, claramente rotulados, deben permanecer tapados hasta su vaciado y lavado que se realizará diariamente.

Equipamiento:

7.8 La limpieza del equipamiento utilizado en la producción de medicamentos fitoterápicos es particularmente importante dada la cantidad de polvo y material vegetal generados, lo cual puede crear condiciones favorables para el desarrollo de microorganismos. La utilización de aspiradoras de polvo y limpieza húmeda son los métodos de elección. Por el contrario, el uso de aire comprimido y/o cepillado debe eliminarse como método de limpieza, debido a que estos incrementan el riesgo de contaminación.

7.9 Debe existir un área destinada para la limpieza y almacenamiento de los equipos y utensillos, separada de las áreas de producción.

7.10 Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivas, ni absorbentes, ni ceder ningún



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

tipo de material, que pueda influir en la calidad del producto. Preferentemente, se utilizará equipamiento sin componentes de madera, con la finalidad de prevenir la contaminación.

8. DOCUMENTACIÓN:

Especificaciones para Materias Primas:

8.1 Solo puede ser alcanzada una consistente calidad en los productos fitoterápicos, si las especificaciones la materias primas son definidas de manera rigurosa y detallada. Por esta razón, además de lo descrito en Guía general de Buenas Prácticas de Fabricación y Control, las especificaciones para las materias primas deben incluir lo siguiente:

- Nombre botánico (si es apropiado, el nombre de autores de la clasificación).
- Detalles del origen de la planta (país de origen, y si es aplicable métodos de cultivo, época de cosecha, procedimientos de recolección, cantidad de pesticidas utilizados y fecha, etc.)
- Describir si se utiliza la planta entera o que parte/s de ella.
- Si la materia prima adquirida es desecada, el método de secado debe estar especificado.
- Descripción de la materia prima basado en la inspección macroscópica y microscópica.
- La identificación de la materia prima, que debe incluir, cuando sea apropiado, la identificación de los componentes activos o de los marcadores conocidos. A los fines de identificación puede ser utilizado un ejemplar autentico de la especie a analizar.
- Valoración de componentes con actividad terapéutica conocida o marcadores. Deben especificarse los límites de aceptación.
- Determinación de posible contaminación con pesticidas y límites aceptables para tal contaminación.
- Resultados de análisis para la determinación de metales pesados y posibles contaminantes, especificando los límites de aceptación, como también materiales extraños y adulteraciones.
- Resultados de análisis para contaminación microbiana, incluyendo micotoxinas, y contaminación radiactiva (en especial para materias primas que han sido irradiadas). Deben especificarse los límites de aceptación.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

- Otros análisis (tamaño de partícula, índice de hinchamiento, solventes residuales en preparados de drogas vegetales, etc.).

8.2 Cualquier tratamiento utilizado para reducir la contaminación microbiana o la eliminación de insectos debe ser documentado. Se debe incluir en la documentación detalles del proceso, de los análisis para determinar el grado de contaminación y de los límites aceptados para los residuos.

8.3 La expresión cualitativa y cuantitativa de las sustancias activas en las materias primas y en las preparaciones debe realizarse de las siguientes maneras:

8.3.1 Materia Prima:

- (a) Debe ser indicada la cantidad de droga vegetal; o
- (b) La cantidad de droga vegetal se puede expresar como un rango, correspondiendo a una cantidad definida de componentes con actividad terapéutica conocida.

Ejemplo:

Nombre del Ingrediente activo: Hojas de Sen.

Cantidad: (a) 900 mg.; o (b) 830-1000 mg, correspondiendo a 25 mg de glucósidos hidroxiantracénicos calculados como Senosido B.

8.3.2. Preparaciones de drogas vegetales:

- (a) Debe ser indicada la cantidad equivalente o el cociente entre la cantidad de droga vegetal y la preparación (esto no se aplica a los aceites esenciales o fijos); o
- (b) La cantidad de preparación se puede expresar como un rango, correspondiendo a una cantidad definida de componentes con actividad terapéutica conocida. Ver ejemplo en 9.1.5.1.

8.4 Debe indicarse la composición de cualquier solvente o mezcla de solventes utilizados, como también el estado físico del extracto.

8.5 Si cualquier otra sustancia o mezcla de sustancias son agregadas durante el proceso de fabricación de la preparación, estas deben estar descriptas como "otros ingredientes".



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

8.5.1 Ejemplo:

Nombre del principio activo: Hojas de Sen.

Cantidad: (a) 125 mg de extracto etanólico seco (8:1) o 125 mg de extracto etanólico, equivalente a 1000 mg de Hojas de Sen; o (b) 100-130 mg de extracto etanólico (8:1), correspondiendo a mg de glucósidos hidroxiantracénicos, calculados como Senósido B.

Otros ingredientes: Dextrina 20-50 mg.

Especificaciones para Productos Terminados:

8.6 Los análisis de control de calidad y las especificaciones de producto terminado deben ser tales que permitan la determinación cualitativa y cuantitativa de los ingredientes activos. Si se conoce la actividad terapéutica de los componentes, estos deben especificarse y determinarse cuantitativamente. Cuando esto no es posible, las especificaciones deben estar basadas en la determinación de marcadores.

8.7 Si el producto terminado o las preparaciones contienen varias materias primas, y la determinación de los componentes activos individuales no es posible, puede ser determinado el contenido combinado de varios componentes activos. Debe justificarse la necesidad de tal procedimiento.

8.8 Las especificaciones para productos terminados deben incluir lo siguiente:

- Contaminación microbiana y de metales pesados.
- Uniformidad de peso, desintegración, dureza, friabilidad (para comprimidos y cápsulas), viscosidad (para fluidos).
- Humedad (en caso de formas farmacéuticas sólidas).
- Características organolépticas.
- Identificación.
- Valoración de componentes activos o marcadores.
- Impurezas provenientes de degradación (identificadas o no, si es apropiado).

Instrucciones de Proceso:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

8.9 Las instrucciones de proceso deben enumerar las operaciones que se realizarán sobre las materias primas, tales como secado, molienda, tamizado, etc. incluyendo el control de parámetros críticos como pueden ser temperatura, y métodos para controlar el tamaño de fragmentos o partículas, entre otros.

8.10 Las instrucciones de procedimientos utilizados para disminuir la contaminación microbiana o la eliminación de insectos en las materias primas deben estar disponibles. Las mismas deben incluir los detalles del proceso junto con métodos para determinar los residuos de los agentes utilizados con sus límites de aceptación.

9. PRODUCCIÓN:

9.1. Lotes de materias primas provenientes de diferentes zonas geográficas pueden ser mezclados siempre y cuando se demuestre que la mezcla será homogénea microscópicamente, macroscópicamente y químicamente, entre otras. Este procedimiento debe estar documentado.

9.2. Todos los lotes deben estar previamente aprobados por control de calidad. Los lotes que se encuentran fuera de especificación no pueden ser mezclados con otros.

10. CONTROL DE CALIDAD:

10.1. El personal dedicado a esta actividad debe tener particular experiencia en productos de origen vegetal para llevar a cabo los análisis de identificación y el reconocimiento de presencia fúngica, de heterogeneidad, y de adulteraciones, etc. sobre las materias primas.

Muestras de Referencia y Estándares:

10.2 En el caso de productos fitoterápicos, un estándar de referencia puede ser un ejemplo botánico de una planta, una muestra de una preparación de una droga vegetal (ej. Extracto conocido), una sustancia



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

químicamente definida, un constituyente con actividad terapéutica conocida, sustancias marcadores o impurezas conocidas.

10.3 El laboratorio de control de calidad debe poseer ejemplares auténticos de las especies vegetales, utilizadas en la elaboración, con el fin de realizar pruebas comparativas. Es importante, que se cuente con ejemplares utilizados generalmente en las adulteraciones, ya que en ocasiones, la molienda y el mezclado reducen considerablemente la probabilidad de reconocimiento de las mismas.

10.4 Si el medicamento fitoterápico no está descrito en una farmacopea, puede ser utilizada una muestra de herbario estandarizada de varias plantas enteras o partes de ella.

Muestreo

10.5 Debido al hecho de que las materias primas son, en general, agregados de plantas individuales y por tal motivo la heterogeneidad es considerablemente alta, el muestreo estadístico debe ser llevado a cabo por una persona particularmente experimentada. Cada contenedor debe ser identificado por su propia documentación.

Estudios de Estabilidad

10.6 No será suficiente determinar la estabilidad de los componentes con actividad terapéutica conocida o los marcadores, puesto que las materias primas de origen vegetal o las preparaciones de drogas vegetales se miran en su totalidad como un principio activo. Por lo tanto, debe demostrarse lo más acertadamente posible (ej. Por comparación de perfiles cromatográficos) que las otras sustancias presentes son estables y que su contenido como proporción del conjunto sigue siendo constante. Es importante la observación de las características organolépticas y físicas de las muestras a analizar ya que pueden ser modificadas por la presencia o ausencia de diversas sustancias que se encuentran por debajo de los límites de detección.

10.7 En los productos compuestos por varias materias primas, y cuando no es posible determinar la estabilidad de cada componente en forma



**Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.**

individual, esta podrá ser determinada mediante la comparación de perfiles cromatográficos, métodos de valoración, y otros ensayos fisicoquímicos.

GLOSARIO

Constituyentes con Actividad Terapéutica Conocida

Sustancias o grupos de sustancias químicamente definidas de las cuales se conoce que son responsables o contribuyen a la actividad terapéutica de preparados de drogas vegetales o productos Fitoterápicos.

Droga Vegetal

Plantas enteras o sus partes, molidas o pulverizadas (flores, frutos, semillas, tubérculos, cortezas, etc.) frescas o secas, así como los jugos, resinas, gomas, látex, aceites esenciales o fijos y otros componentes similares, que se emplean puras o mezcladas en la elaboración de medicamentos fitoterápicos.

Materia Prima

Droga vegetal o su preparación, con o sin actividad terapéutica, empleada en la fabricación de medicamentos fitoterápicos, excluyendo los materiales de envase.

Marcador

Constituyente químicamente definido de la droga vegetal, con o sin actividad terapéutica, de interés para propósitos de control, que puede servir para calcular la cantidad de droga vegetal o de sus preparaciones en el producto final. Estos deben determinarse cuantitativamente en las materias primas.

Medicamentos Fitoterápicos

Los medicamentos definidos de acuerdo con el Artículo 1º inciso a) del Decreto N° 150/92, pero que no reúnen los requisitos establecidos para las especialidades medicinales o farmacéuticas definidas en el inciso d) del Artículo 1º de dicha norma, y que contengan como principio activo drogas vegetales puras y/o mezclas definidas de éstas y/o preparados de drogas vegetales, tradicionalmente usadas con fines medicinales y que no contengan sustancias activas químicamente definidas o sus



**Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.**

mezclas aun cuando fuesen constituyentes aislados de plantas, salvo en los casos que así se justifiquen.

Nombre Científico

Nombre en latín actualizado de una droga vegetal que permite ubicarla taxonomicamente según normas internacionales reconocidas. Debe incluir Género, especie y autor. Cuando corresponda debe incluir Familia y taxa menores.

Preparados de Drogas Vegetales

Productos obtenidos a partir de drogas vegetales (tinturas, extractos, digeridos, pulverizados u otros) donde se involucren procedimientos tales como extracción, destilación, purificación, secado, etc. Cada preparado se considerará en su totalidad como un principio activo. Los jugos, resinas, gomas, látex, aceites esenciales o fijos serán considerados como drogas vegetales de acuerdo al la definición (Art. 2º de la Resolución 144/98). Se excluyen de esta definición a los constituyentes aislados químicamente definidos.