



Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

Anexo 7: Fabricación de medicamentos a base de plantas

Histórico del documento	Fecha
Revisión para incluir los aspectos relativos a la aplicación de las disposiciones de las NCF de sustancias activas utilizadas como materiales de partida (parte II) a la fabricación de medicamentos a base de plantas. Los cambios adicionales están relacionados en particular con la nueva Directiva 2004/24/CE sobre medicamentos tradicionales a base de plantas. Colaboración entre los inspectores del grupo de trabajo sobre NCF/BPD (<i>GMP/GDP Inspection Services Working Group (anteriormente Ad Hoc GMP Inspection Services Working Group)</i>) y el Comité de Medicamentos a Base de Plantas (HMPC)	mayo 2005 – marzo 2006
Consulta pública	mayo – julio 2006
Fecha de entrada en vigor de la versión revisada	1 de septiembre de 2009

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página *web* de la Comisión Europea:
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm



Principio.

Debido a la naturaleza a menudo compleja y variable de los medicamentos a base de plantas, el control de los materiales de partida, el almacenamiento y el procesado son operaciones que presentan una particular importancia en la fabricación de dichos medicamentos.

El “material de partida” en la fabricación de los medicamentos a base de plantas¹ puede ser una planta medicinal, una sustancia vegetal² o un preparado vegetal¹. La sustancia vegetal deberá ser de la calidad adecuada, y deberán proporcionarse los datos que avalen esa calidad al fabricante del preparado vegetal/medicamento a base de plantas. Para garantizar una calidad reproducible de la sustancia vegetal se ha de disponer de una información más detallada sobre su producción agrícola. Tanto la selección de semillas, como las condiciones de cultivo y de cosecha, representan aspectos importantes de la calidad de la sustancia vegetal y pueden influir en la consistencia del producto terminado. El documento guía del Comité de medicamentos a base de plantas (HMPC) “Directriz sobre Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección para materiales de partida de origen vegetal” recoge las recomendaciones para la aplicación de un sistema de garantía de calidad apropiado a las buenas prácticas agrícolas y de recolección.

Este anexo es de aplicación a todos los materiales de partida vegetales: plantas medicinales, sustancias vegetales o preparados vegetales.

¹ A lo largo de todo el anexo y, salvo que se especifique lo contrario, el término “medicamento a base de plantas/preparado vegetal” incluye los términos “medicamento/preparado tradicional a base de plantas”

² Los términos “sustancia vegetal” y “preparado vegetal” tal como se definen en la Directiva 2004/24/CE se consideran equivalentes a los términos utilizados en la Farmacopea Europea de “droga vegetal” y “preparados a base de drogas vegetales”, respectivamente.

Tabla que ilustra la aplicación de las normas a la fabricación de medicamentos a base de plantas³

Actividad	Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección (BPAR) ⁴	Parte II Guía NCF [†]	Parte I Guía NCF [†]
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 plantas, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación de sustancias vegetales.			
Procesados posteriores para obtener una forma farmacéutica (incluyendo el acondicionamiento del medicamento).			

[†]Nota explicativa.

La clasificación conforme a las NCF de un material vegetal dependerá del uso que dé el titular de la autorización de fabricación a dicho material. El material puede ser clasificado como sustancia activa, producto intermedio o producto terminado. Es responsabilidad del fabricante del medicamento garantizar que se aplica la clasificación adecuada de las NCF.

*Los fabricantes deberán garantizar que estos pasos se lleven a cabo de acuerdo con lo establecido en la autorización de comercialización/registro. Para aquellos pasos iniciales que tengan lugar sobre el terreno, serán de aplicación las Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección para materiales de partida de origen vegetal (BPAR, en inglés *Good Agricultural and Collection Practice, GACP*), tal y como se justifique en la autorización de comercialización/registro. Las NCF son de aplicación para los sucesivos pasos de corte y secado.

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

³Esta tabla amplía con más detalle la sección relativa a plantas de la tabla I que se encuentra en la parte II de la Guía de NCF.

⁴publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos EMEA.

Instalaciones y equipos

Áreas de almacenamiento

1. Las sustancias vegetales deberán almacenarse en áreas separadas. El área de almacenamiento deberá estar equipada de manera que esté protegida frente a la entrada de insectos y otros animales, especialmente roedores. Se adoptarán medidas efectivas para prevenir la diseminación de dichos animales y microorganismos que hayan podido ser recogidos al mismo tiempo que la sustancia vegetal, para prevenir la fermentación o el crecimiento de moho y para prevenir la contaminación cruzada. Deberán usarse áreas cerradas diferentes para la cuarentena de sustancias vegetales entrantes y para las sustancias vegetales aprobadas.
2. El área de almacenamiento estará bien ventilada y los recipientes se situarán de forma que permitan la libre circulación de aire.
3. Se prestará especial atención a la limpieza y buen mantenimiento de las áreas de almacenamiento, en particular cuando se produzca polvo.
4. El almacenamiento de sustancias vegetales y preparados vegetales puede requerir unas condiciones especiales de humedad, temperatura o de protección frente a la luz. Se proporcionarán y vigilarán estas condiciones.

Área de producción

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

Equipos

6. Los equipos, los materiales empleados en las filtraciones, etc, utilizados en el proceso de fabricación deberán ser compatibles con el solvente de extracción, con el fin de prevenir la liberación o la absorción no deseada de sustancias que pudieran afectar al producto.

Documentación

Especificaciones de los materiales de partida.

7. Los fabricantes de medicamentos a base de plantas deberán asegurar que sólo emplean materiales de partida vegetales fabricados de acuerdo con las NCF y con el expediente de la autorización de comercialización. Deberá estar disponible una documentación exhaustiva relativa a las auditorías a los proveedores de materiales de partida vegetales llevadas a cabo por, o en

representación de, los fabricantes del medicamento a base de plantas. Los registros de las auditorías de las sustancias activas son fundamentales para garantizar la calidad de los materiales de partida. El fabricante deberá asegurar que los proveedores de sustancias/preparados vegetales cumplen las Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección.

8. Para cumplir las exigencias referentes a las especificaciones, que se encuentran descritas en los requisitos básicos de la Guía (capítulo 4), la documentación sobre sustancias/preparados vegetales deberá incluir:
- nombre científico botánico de acuerdo al sistema binomial (género, especie, subespecie/variedad y autor, p. ej. *Linnaeus*); cuando se considere apropiado deberá proporcionarse otra información relevante como el nombre de la variedad cultivada y el quimiotipo;
 - detalles sobre la fuente de la que procede la planta (país o región de origen y, cuando proceda, cultivo, momento de la cosecha, procedimientos de recolección, posibles plaguicidas utilizados, posible contaminación radiactiva, etc.);
 - qué parte/s de la planta es/son utilizada/s;
 - cuando se emplee una planta seca, se especificará el sistema de secado;
 - descripción de las sustancias vegetales, con su examen macroscópico o microscópico;
 - pruebas de identificación adecuadas que incluyan, cuando sea apropiado, pruebas de identificación de constituyentes con actividad terapéutica conocida o de marcadores. En el caso de sustancias vegetales susceptibles de ser adulteradas/sustituidas se requerirán pruebas específicas distintivas. Se deberá disponer de un espécimen auténtico de referencia con fines de identificación;
 - contenido en agua de las sustancias vegetales, determinado de conformidad con la Farmacopea Europea;
 - ensayo de valoración, cuando sea adecuado, de los constituyentes que tengan una actividad terapéutica conocida o de los marcadores; los métodos adecuados para determinar la posible contaminación con plaguicidas y los límites aceptados, de conformidad con los métodos de la Farmacopea Europea o, en su defecto, con un método validado apropiado, a menos que se justifique de otro modo;
 - ensayos para determinar la contaminación fúngica y/o microbiana, incluyendo aflatoxinas, otras micotoxinas, infestaciones por plagas y límites aceptados, cuando sea adecuado;
 - ensayos de metales tóxicos y de posibles contaminantes y adulterantes, cuando proceda;
 - ensayos para materiales extraños, cuando proceda;
 - cualquier otro ensayo adicional de acuerdo a la monografía general sobre sustancias vegetales de la Farmacopea Europea o a la monografía específica de la sustancia vegetal, cuando corresponda.

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

Instrucciones de elaboración

9. Las instrucciones de elaboración describirán las diferentes operaciones llevadas a cabo en la sustancia vegetal, tales como la limpieza, secado, prensado y tamizado e incluirán el tiempo y las temperaturas de secado, así como los métodos utilizados para controlar el tamaño de corte o tamaño de las partículas.
10. En particular, deberán existir instrucciones escritas y registros que aseguren que cada recipiente de sustancias vegetales se examina cuidadosamente para detectar cualquier adulteración/sustitución o la presencia de materias extrañas, como piezas de metal o vidrio, partes o excrementos animales, piedras, arena, etc., o raíces o signos de descomposición.
11. Las instrucciones de elaboración deberán describir la seguridad del tamizado u otros métodos para retirar materiales extraños y los procedimientos para la limpieza/selección del material vegetal antes del almacenamiento de la sustancia vegetal aprobada o antes del inicio de la fabricación.
12. Respecto a la producción de un preparado vegetal, las instrucciones incluirán detalles sobre el solvente, el tiempo y la temperatura de extracción, detalles de todas las etapas de concentración y métodos utilizados.

Control de calidad

Toma de muestras

13. Debido al hecho de que las plantas medicinales/sustancias vegetales son heterogéneas por naturaleza, la toma de muestras tendrá que hacerse con especial cuidado por personal con una particular pericia para ello. Cada lote se identificará con su propia documentación.
14. Deberán tomarse muestras de referencia del material vegetal, especialmente en aquellos casos en los que la sustancia vegetal no está descrita en la Farmacopea Europea o en otra Farmacopea de un Estado Miembro. Si se emplean polvos, se requerirán muestras del material vegetal sin moler.
15. El personal de control de calidad deberá contar con pericia y experiencia en sustancias vegetales, preparados vegetales y/o medicamentos a base de plantas, en particular, de forma que pueda realizar las pruebas de identificación y reconocer adulteraciones, presencia de crecimiento micótico, infestaciones, falta de uniformidad dentro de una misma entrega de material sin procesar, etc.

La identidad y calidad de las sustancias vegetales, preparados vegetales y medicamentos a base de plantas se determinará conforme a la directriz Europea en vigor, relativa a la calidad y especificaciones de los medicamentos a base de plantas y medicamentos tradicionales a base de plantas y, cuando proceda, conforme a las monografías específicas de la Farmacopea Europea.