



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Revisión crítica y análisis comparativo de los requerimientos normativos para la autorización de comercialización de productos naturales en diferentes países**

**Yurany Saldarriaga Agudelo**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Área curricular de Farmacia  
Bogotá D.C., Colombia  
2014



---

# **Revisión crítica y análisis comparativo de los requerimientos normativos para la autorización de comercialización de productos naturales en diferentes países**

**Yurany Saldarriaga Agudelo**

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:  
**Magister en Ciencias Farmacéuticas**

Director:  
Giovanny Garavito Cárdenas  
Químico Farmacéutico MSc, PhD.  
Profesor Asociado Departamento de Farmacia  
Universidad Nacional de Colombia

Línea de Investigación:  
Control sanitario e impacto en la seguridad y efectividad de los productos naturales  
Grupo de Investigación:  
FaMeTra (Farmacología de la medicina tradicional y popular)

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Área curricular de Farmacia  
Bogotá D.C., Colombia  
2014



## Resumen

De la población de países miembros de ICH, países de referencia para Colombia y países recomendados por un experto, se eligió una muestra por conveniencia de 5 países, a la que mediante una revisión sistemática, un estudio descriptivo observacional y un análisis comparativo se le evaluó el marco normativo para la obtención de registro de productos herbales medicinales en cada uno de los países incluidos en el estudio, lo que permitió que se lograra proponer unas equivalencias terminológicas. Se extractaron, se agruparon por tópicos y se compararon los requisitos solicitados para la obtención de registro en cada uno de los países incluidos en el estudio frente a Colombia y se encontró que las exigencias para este último país, en general, no eran tan variables con respecto a los demás países, pero si se encontró diferencias considerables en tópicos como seguridad y eficacia para estos productos, también se hallaron diferencias en cuanto a la trazabilidad del material vegetal activo.

Palabras clave: Legislación de medicamentos, plantas medicinales, aprobación de medicamentos, medicamentos herbales.

## Abstract

Of the population of ICH member countries, countries of reference to Colombia and countries recommended by an expert, were chose for convenience a sample from 5 countries, that by systematic review, a descriptive study and a comparative analysis was evaluated the regulatory framework for obtaining registration of herbal medicinal products in each of the countries included in the study, what allowed that was achieved propose some equivalent terms. Were extracted, were grouped by topic and were compare with the establish requirements for obtaining registration in each countries included in the study against Colombia. Was found that the requirements for this country, in general, were not as variables with relation to other countries, but was found considerable differences in topics such as safety and efficacy for these products. Was also found differences concerning to traceability of the active plant material

Key words: Legislation, drug; Plants, medicinal; Drug approval; herbal drug



# Contenido

Resumen .....	V
Lista de tablas .....	X
Lista de abreviaturas.....	XI
Introducción.....	1
<b>1. Marco Conceptual .....</b>	<b>4</b>
1.1 Registro Sanitario .....	4
1.2 Revisión Sistemática.....	4
1.3 Estudio Descriptivo observacional de Corte Transversal .....	4
<b>2. Diseño Metodológico .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Resultados y discusión .....</b>	<b>7</b>
3.1 Revisión Sistemática.....	7
3.1.1. Escogencia de los países .....	7
3.1.2 Búsqueda de las agencias regulatorias .....	9
3.1.3 Protocolo de búsqueda.....	9
3.1.4. Resultados de la búsqueda .....	17
3.2 Estudio descriptivo observacional de corte transversal .....	17
3.3 Análisis comparativo .....	19
3.3.1 Definiciones.....	19
3.3.2 Hallazgos en la muestra de países seleccionados.....	26
<b>4. Conclusiones y recomendaciones.....</b>	<b>56</b>
4.1 Conclusiones .....	56
4.2 Recomendaciones.....	58
<b>5. Bibliografía .....</b>	<b>59</b>





## Lista de figuras

Figura 3-1 Documentos encontrados y documentos incluidos en el estudio, según cada agencia regulatoria.....	18
Figura 3-2 Documentos incluidos en el estudio, clasificados de acuerdo al nivel de evidencia.....	18
Figura 3-3 Documentos clasificados según año de emisión .....	19
Figura 3-4 Vías para solicitud de aprobación de comercialización de un producto botánico en EEUU .....	35
Figura 3-5 Requisitos solicitados por FDA frente a los requisitos totales solicitados por el resto de agencias regulatorias del estudio .....	38
Figura 3-6 Requisitos solicitados por COFEPRIS frente a los requisitos totales solicitados por el resto de agencias regulatorias del estudio .....	41
Figura 3-7 Requisitos solicitados por ANVISA frente a los requisitos totales solicitados por el resto de agencias regulatorias del estudio .....	45
Figura 3-8 Requisitos solicitados por AEMPS frente a los requisitos totales solicitados por el resto de agencias regulatorias del estudio .....	48
Figura 3-9 Requisitos solicitados por INVIMA frente a los requisitos totales solicitados por el resto de agencias regulatorias del estudio .....	52

## Lista de tablas

Tabla 3-1. Nivel de evidencia para la clasificación de la información .....	16
Tabla 3-2 Información seleccionada y escogida en la búsqueda .....	16
Tabla 3-3 Información elegida en la búsqueda para Estados Unidos .....	17
Tabla 3-4 Información elegida en la búsqueda manual para todos los países exceptuando EEUU .....	17
Tabla 3-5 Resumen de las equivalencias propuestas para las definiciones del apartado 3.3.1 .....	25
Tabla 3-6 Requisitos exigidos para solicitud de registro en la muestra de países seleccionada .....	26
Tabla 3-7 Totalidad de requisitos para solicitud de registro hallados para cada país .....	33

## Lista de abreviaturas

### Abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
<i>INVIMA</i>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
<i>FDCA</i>	The Food, drug and Cosmetic Act of 1938
<i>FDA</i>	The Food and drug Administration
<i>OTC</i>	Over the counter (medicamentos de venta libre)
<i>AEMPS</i>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
<i>OMS / WHO</i>	Organización Mundial de la Salud / World Health Organization
<i>OPS</i>	Organización Panamericana de la Salud
<i>ICH</i>	International Committee of Harmonization
<i>NDA</i>	New Drug Application
<i>IND</i>	Investigational New Drug
<i>USP</i>	United States Pharmacopeia
<i>NF</i>	National Formulary
<i>CFR</i>	Code of Federal Regulation
<i>BPM</i>	Buenas Practicas de Manufactura
<i>PT</i>	Producto Terminado
<i>EEUU</i>	Estados Unidos



## Introducción

Los productos naturales han ido adquiriendo mayor popularidad en las últimas décadas, debido al reconocimiento de su valor clínico, farmacéutico, económico y a su uso tradicional a través de los años desde nuestros antepasados hasta la actualidad en muchas partes del mundo (Hooyenga, P.A., 2009).

Las plantas medicinales son de gran importancia para la realización de estudios, investigaciones y el desarrollo de medicamentos que conlleven a mejorar la calidad de vida de las personas (Zhang, X., 2000), también son vitales para la elaboración de preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales y elaboración de suplementos dietarios mediante el aprovechamiento de sus componentes activos. Muchas de las plantas medicinales han sido utilizadas por pueblos o comunidades a través de su historia y hoy en día pueden ser utilizadas como materiales de partida que mediante un proceso tecnológico, son transformadas en formas farmacéuticas.

Colombia es uno de los denominados países megadiversos a nivel mundial, entre otros factores por la variedad existente de ecosistemas; lo cual es una ventaja comparativa y un elemento diferenciador con otros países. Se estima que el total de la flora colombiana oscila entre 45.000 y 55.000 especies de plantas, de las cuales, 2.404 son especies medicinales y a su vez, tan solo 214 especies de plantas medicinales son exclusivas de Colombia (Bernal, H., García, H., Quevedo, G.F., 2011). De las 2.404 plantas medicinales en el país, tan sólo 144 especies son aceptadas con fines terapéuticos por el INVIMA (INVIMA, 2014) notándose de esta forma el poco aprovechamiento de esta ventaja competitiva con respecto a muchos otros países (Oficina Económica y Comercial de la Embajada de España en Bogotá, 2005; Universidad Nacional de Colombia, 2006), los cuales hacen de recursos biológicos y sus derivados fuentes de materia prima y con ésta la elaboración de nuevos productos, desempeñando así un rol importante en el desarrollo socioeconómico y político de sus regiones. Ante la inminente expansión de la utilización de este mercado, se hace necesario comercialmente tener en cuenta el uso sostenible de los recursos biológicos y sus derivados como base para productos de diversas industrias entre las que se encuentran la farmacéutica (Consejo Nacional de Política Económica y Social, 2011). De acuerdo con la Oficina Económica y Comercial de la Embajada de España en Colombia, uno de los obstáculos que conllevan a la subutilización de este recurso vegetal en el sector de productos fitoterapéuticos en

Colombia es que tienen un marco normativo y legislativo con falencias, limitando el desarrollo de productos con base a los recursos existentes y dificultando su incursión en nuevos mercados nacionales e internacionales (Oficina Económica y Comercial de la Embajada de España en Colombia, 2005; Consejo Nacional de política Económica y Social, 2011; Bernal, H., García, H., Quevedo, G.F., 2011). Sólo fue en 1995 que en Colombia, mediante el Decreto 677, inició el marco normativo para los productos naturales; mientras que Brasil en el año 1967 ya había dado inicio a la reglamentación de instrumentos normativos para el registro de medicamentos a base de plantas con la Ordenanza Portaria 22/67 que contenía todos los requerimientos exigidos para la solicitud de registro de fitoterápicos pero sin una profundización tan técnica como en la actualidad (Carvalho, A.C., Santos, L.A., Silveira, D., 2009; Netto, E.M., Shuqair, N.S.M.S.A.Q, Balbino, E.E., Carvalho, A.C.B., 2006); al igual que Brasil, España en 1973 con la Orden Ministerial de 3 de octubre ya había establecido el registro para preparados a base de especies vegetales medicinales, esta orden también confirmaba que las plantas medicinales no sólo eran productos farmacéuticos, sino que encajaban perfectamente como medicamentos y en su anexo mencionaba las especies vegetales tradicionalmente consideradas como medicinales aprobadas para la elaboración de los medicamentos a base de plantas medicinales (AEMPS, 1973). El Consejo Nacional de Política Económica y Social de la Republica de Colombia en el documento Conpes 3697, desde el punto de vista del uso sostenible de la biodiversidad, sugiere en una de sus políticas *“adecuar y revisar el marco normativo relacionado con la obtención , producción y comercialización de los productos fitoterapéuticos y más específicamente los criterios para aprobación del registro sanitario, sin poner en riesgo la inocuidad y calidad de estos productos; con el fin de mejorar el uso sostenible de este recurso y las políticas para un mayor desarrollo comercial del país; lo cual se encuentra entorpecido por las limitaciones y dificultades en la implementación de normas existentes para los productos fitoterapéuticos, que conllevan a que el uso con fines comerciales de los recursos biológicos con los que se cuentan, generen altos costos en las transacciones, poca competitividad y por lo tanto un dudoso panorama en el campo de las inversiones de esta industria”*. (Consejo Nacional de Política Económica y Social, 2011).

Otras causas de la subutilización de las plantas medicinales son el escaso desarrollo investigativo y la poca valoración de las propiedades terapéuticas por parte de la población colombiana (Bernal, H., García, H., Quevedo, G.F., 2011).

Con todas las razones anteriores, el grupo de investigación de Farmacología de la Medicina Tradicional y Popular del departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, se planteó, a través del desarrollo del presente trabajo la evaluación crítica del marco normativo para obtención del registro sanitario de productos fitoterapéuticos en la muestra de países seleccionados caracterizando, definiendo y describiendo las variables con respecto a los requisitos para la obtención del registro sanitario de productos fitoterapéuticos; Finalmente la comparación de los criterios exigidos por la normatividad colombiana con respecto a la normatividad internacional de los países

escogidos para evaluar y evidenciar el panorama de esta temática respecto a la concordancia de los requisitos de Colombia versus los requisitos de cada país elegido.

La metodología abordada es una búsqueda sistemática de la normatividad relacionada con el licenciamiento de productos naturales, un estudio descriptivo observacional de corte transversal y un análisis comparativo entre la normatividad nacional y la internacional.

El propósito de este trabajo es servir de base o de elemento de juicio en el ámbito normativo con el fin de facilitar el manejo de la información técnica y legal cumpliendo a cabalidad con los requisitos solicitados para la expedición del registro sanitario de productos fitoterapéuticos y con ello contribuir a un mejor aprovechamiento de una pequeña parte de la flora del país, agilizando la incursión en mercados internacionales en el menor tiempo posible, teniendo en cuenta que el marco regulatorio es variable en cada país, logrando así el objetivo de expandir el mercado de los fitoterapéuticos sin sacrificar la calidad y la seguridad de ellos.

# 1. Marco Conceptual

## 1.1 Registro Sanitario

Según la normatividad colombiana, el registro sanitario es un documento público expedido por un ente regulador, el cual verifica el cumplimiento de los requisitos técnicos y legales exigidos para otorgar dicho documento, además faculta a las personas naturales o jurídicas para fabricar, envasar, semielaborar, exportar, importar y expender un producto fitoterapéutico, un medicamento y en general, los demás productos sanitarios (Ministerio de la protección social, decreto 2266, 2004). El registro sanitario también indica que el producto es apto tanto para el consumo humano como veterinario y respalda a la industria para la comercialización del mismo (INVIMA, 2012). Además, puede evitar que se introduzca al mercado medicamentos con un valor terapéutico cuestionable o fraudulento, por lo tanto, el ente regulador evalúa la calidad, seguridad y eficacia prestando especial atención a su importancia para garantizar el derecho de los ciudadanos a la protección de la salud (Dongo, V., 2009; AEMPS, 2014)

## 1.2 Revisión Sistemática

Es una herramienta metodológica de investigación que permite reunir toda evidencia que cumpla con unos criterios de elegibilidad (inclusión y exclusión) previa y cuidadosamente seleccionados. También permite valorar y sintetizar la evidencia encontrada, logrando la orientación del tema de interés, con la finalidad de reducción de sesgos al aplicar métodos sistemáticos y explícitos; obteniendo así resultados confiables, válidos y objetivos (Sánchez, J., 2010; Centro Cochrane Iberoamericano, 2011).

## 1.3 Estudio Descriptivo observacional de Corte Transversal

Un estudio descriptivo observacional documenta y comunica experiencias que se consideran de gran relevancia, registrando los datos que fueron obtenidos de las observaciones realizadas y se pueden dar conclusiones de lo visualizado en el estudio; pero no se pueden intervenir o manipular las variables a analizar. En otras palabras, en este tipo de estudio solo se puede observar y describir lo que ocurre con las variables (Abate, M.A., Hildebrand, J.R., 2005; García, S., 2004). Se diferencian varios tipos de estudios observacionales dentro de los que se encuentran los estudios de corte



transversal, caracterizados por llevar a cabo el estudio en una sola ocasión, es decir en un único momento determinado; este tipo de estudios son útiles ya que de esa forma no existe pérdida de seguimiento, son rápidos, económicos y puede tenerse control sobre la selección de las variables y mediciones (Manterola, C., 2009; Abate, M.A., Hildebrand, J.R., 2005).

## 2. Diseño Metodológico

Se realizó mediante varias metodologías un abordaje del tema que permitió desarrollar una aproximación crítica y un análisis comparativo de las diferentes variables de interés en este estudio, los métodos utilizados fueron los siguientes:

- Una revisión sistemática de la normatividad relacionada con el licenciamiento de productos medicinales elaborados a partir de material vegetal en la población de países miembros de ICH (ICH, 2013), países de referencia para Colombia (Ministerio de la protección social, 1995) y finalmente países recomendados por un experto (Cáceres, A., 2012). De la población de países, se escogió una muestra mediante el método no probabilístico por conveniencia. La selección de la muestra, se realizó de forma intencional ya que se necesitaba tener buena accesibilidad a toda la normatividad relacionada con el licenciamiento de los productos en mención.
- Un estudio descriptivo observacional de corte transversal, para identificar, definir y seleccionar los requerimientos normativos necesarios para la solicitud de autorización de comercialización de productos medicinales elaborados a partir de material vegetal. Estos requerimientos normativos se convirtieron en las variables de interés de este estudio. Es observacional ya que no hubo manipulación o intervención de las variables de interés y simplemente fueron observadas; no hubo tampoco una continuidad o seguimiento de las variables a través del tiempo lo que lo convierte en corte transversal porque se realizó en un único y corto tiempo determinado.
- Un análisis comparativo, que permitió establecer similitudes y diferencias de la normatividad colombiana con respecto a la normatividad internacional

## 3. Resultados y discusión

### 3.1 Revisión Sistemática

#### 3.1.1. Escogencia de los países

Inicialmente la población de países estaba conformada por los miembros de ICH (ICH, 2013), países de referencia para Colombia (Ministerio de la protección social, 1995) y finalmente países recomendados por un experto (Cáceres, A., 2012), a continuación se detalla cada uno de los grupos de la población:

**Países Miembros de ICH:** Unión Europea (Alemania, Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Reino Unido, República Checa República Eslovaca, Suecia), Estados Unidos y Japón.

**Países de referencia para Colombia:** Estados Unidos, Canadá, Alemania, Suiza, Francia, Inglaterra, Dinamarca, Holanda, Suecia, Japón, Noruega.

**Países recomendados por experto:** Brasil, Estados Unidos, España, Japón, México

La muestra de países escogidos por conveniencia para el desarrollo del estudio fueron: Brasil, México, España y Estados Unidos. Para la elección de la muestra se tuvo en cuenta los siguientes criterios:

- **Brasil:** al igual que Colombia, es un país megadiverso, es uno de los principales fabricantes de productos naturales en Latinoamérica (Sahoo, N., Manchikanti, P., Dey, S., 2010) lo que le otorga el Liderazgo en esta región, tiene mecanismos legales y normativos sólidos, que le confieren a los productos naturales y fitoterápicos un importante lugar en el mercado y en el sistema oficial de salud de este país (Cañigüeral, S., Dellacassa, E., Bandoni, A.L., 2003; Carvalho, A.C., Santos, L.A., Silveira, D., 2009; Tavares, N.M., Duarte, M.M., Gerenutti, M., De Almeida, D.S., 2013), además es participante de actividades propuestas por ICH (ICH, 2013)
- **México:** este país cuenta con uno de los mercados más desarrollados en materia regulatoria para medicamentos (dentro de los que se encuentra los medicamentos herbolarios) gracias al mejoramiento que ha ido sufriendo el marco regulatorio para dichos productos y al aumento de las certificaciones de calidad, hechos que lo han

convertido en un país atractivo para inversión en la industria farmacéutica (Secretaría de economía, 2013).

También es un país megadiverso al igual que Colombia y Brasil (Ceballos, G., List, R., López, G.R., Muñozcano, M.J., Collado, E., San Román, J.E., 2009) que hacen grandes esfuerzos y buena planificación de estrategias de conservación de su biodiversidad (March, I.J., Carvajal, M.A., Vidal, R.M., San Román, J.E., Ruiz, G., 2009).

México cuenta con fuertes lazos comerciales con Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea, en gran parte debido al Tratado de Libre Comercio de América del Norte en el que Participa México, Estados Unidos y Canadá y que entró en vigor desde el 1 de enero de 1994 (secretaría de Economía, 2013; TLCANHOY.ORG, 2013). Colombia también tiene un Tratado de Libre Comercio con Estados Unidos vigente desde el 15 de mayo de 2012 .

- **España:** éste país es miembro de la Unión Europea, donde el marco normativo para medicamentos, dentro de los que se encuentran los medicamentos a base de plantas, se encuentra armonizado, lo que permite un fácil intercambio comercial (Calapai, G., 2008; Sahoo, N., Manchikanti, P., Dey, S., 2010). Se escoge a España como representante de la Unión europea.
- **Estados Unidos:** Este país se escogió debido a que es un país de referencia para Colombia (Ministerio de la protección social, 1995) y es un país miembro del *Intenational Comitee of Harmonization* (ICH) que busca armonizar los requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano.

Japón fue seleccionado en el comienzo del estudio en calidad de país de referencia para Colombia, además, por ser país miembro del *Intenational Comitee of Harmonization* (ICH) y representante del continente asiático; pero el acceso a la normatividad, especialmente al documento "*Pharmaceutical Affairs Law*" no fue posible. Este documento elaborado por *Japan pharmaceutical manufacturers association*, contiene la información necesaria para solicitud de la aprobación de comercialización de medicamentos en este país (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, 2013). A lo anterior se le suma que gran cantidad de documentos normativos de éste país se encontraban en un idioma distinto a español, inglés o portugués; estos inconvenientes obligaron a excluirlo del estudio.

### 3.1.2 Búsqueda de las agencias regulatorias

Las páginas web de cada una de las agencias regulatorias fueron consultadas mediante el listado ofrecido por la página web de *Uppsala Monitoring Center*, de la siguiente forma: <http://www.who-umc.org/> > Links > *Regulatory Authorities* > nombre de cada país.

### 3.1.3 Protocolo de búsqueda

#### ***Fuentes de información.***

Se pretendía investigar acerca de los requisitos solicitados por las agencias regulatorias de cada país para la solicitud de la autorización de comercialización de los productos medicinales elaborados a base de plantas medicinales. Esta información fue consultada en las páginas web de las agencias regulatorias de Colombia, Brasil, México, España y Estados Unidos. Es importante tener en cuenta que gran parte de documentos que manejan los entes reguladores son considerados literatura gris, ya que son producidos a nivel gubernamental, no son publicados mediante canales regulares como libros o artículos de revista, no cuentan con un control bibliográfico formal, no están controlados por editores comerciales y son específicos para cada país. Dentro de este tipo de literatura se encuentran materiales como informes, tesis, actas de congresos, especificaciones técnicas y estándares, traducciones no comerciales, bibliografías, documentación técnica y comercial y documentos oficiales no publicados comercialmente (U.S. National Library of Medicine, 2014; Centro Cochrane Iberoamericano, 2011).

Las fuentes de consulta de información son:

***Estados Unidos:*** la agencia regulatoria para este país es la *Food and Drug Administration* (FDA), responsable de proteger la salud pública vigilando la seguridad y eficacia de medicamentos de consumo humano y veterinario, productos biológicos, dispositivos médicos, suplementos dietarios y productos que emiten radiación. También regula la fabricación, comercialización y distribución de productos derivados del tabaco.

La FDA inicio en el año de 1906 gracias a la aprobación de la ley *Pure Food and Drugs Act*, con el objetivo de ponerle fin a los abusos en el mercado de productos para el consumidor, prohibiendo alimentos y medicamentos con etiquetados engañosos y adulteraciones (U.S. Food and drug Administration, 2014).

La Página web indagada de la FDA es: <http://www.fda.gov/default.htm>

***México:*** La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) regula, vigila y controla los “*medicamentos, remedios herbolarios y otros insumos para la*

*salud; alimentos y suplementos alimenticios, bebidas alcohólicas y no alcohólicas; productos de perfumería, belleza y aseo; tabaco; plaguicidas y fertilizantes; nutrientes vegetales; sustancias tóxicas o peligrosas para la salud; químicos esenciales, precursores químicos, estupefacientes y psicotrópicos; productos biotecnológicos; materias primas y aditivos; fuentes de radiación ionizante para uso médico; efectos nocivos de los factores ambientales en la salud humana; salud ocupacional; saneamiento básico; establecimientos: de salud, de disposición de órganos, tejidos, células de seres humanos y sus componentes, de disposición de sangre” (Secretaría de salud, 2004).*

COFEPRIS inicio en el año 2001 como órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud, pero con total autonomía para responsabilizarse de los campos de regulación y control sanitario. A través del tiempo ha ido adquiriendo mayor carácter rector debido a la ampliación de su ámbito de competencia y a un desarrollo y fortalecimiento de su marco jurídico (COFEPRIS, 2011).

En la página web de este ente regulador se encuentra recopilada de forma organizada acuerdos, códigos, leyes, reglamentos y normas oficiales para regular, controlar y vigilar los medicamentos y remedios herbolarios. La página web indagada de la COFEPRIS es: <http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx>.

**Brasil:** La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ANVISA fue creada en 1999 como una agencia reguladora con independencia administrativa, su campo de acción son los productos y servicios que pueden afectar la salud de la población, además de coordinar el sistema nacional de vigilancia sanitaria (ANVISA, 2012). Posee un portal web muy organizado, actualizado y completo sobre la producción, el uso de productos y servicios sujetos a vigilancia sanitaria por parte de éste ente regulador.

La Página web indagada de ANVISA es:  
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home>

**España:** la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), es una agencia estatal perteneciente a la Red de Agencias Europeas de Medicamentos que garantiza a las personas la calidad, seguridad, eficacia y una correcta información de medicamentos y productos sanitarios desde la etapa de investigación hasta la etapa de consumo. Estas actuaciones técnicas o científicas las realiza la AEMPS de acuerdo a la normativa y directrices técnicas de la Unión Europea, en un marco de cooperación que es tramitado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) con el fin de reunir los recursos de todas las agencias nacionales miembros de la Unión Europea (Fundación para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica (Genoma España), 2012; AEMPS, 2013)

La AEMPS, en su portal en web tiene organizada la información y documentación normativa según cada proceso a realizar o verificar, facilitando el acceso a esta información.

La Página web indagada de AEMPS es: <http://www.aemps.gob.es/>

**Colombia:** el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), es el encargado de inspeccionar, vigilar y controlar los establecimientos productores y comercializadores de medicamentos, alimentos, dispositivos médicos y productos fitoterapéuticos entre otros, certifica en Buenas Prácticas de Manufactura a los productores y expide el registro de productos sanitarios.

El INVIMA inició en el año 1993 con la expedición de la ley 100 de 1993 como una entidad pública de carácter científico y tecnológico, con personería jurídica y autonomía administrativa. A través del tiempo, esta institución se ha ido fortaleciendo y tiene como meta ser reconocida a nivel internacional como referente técnico y científico en los asuntos de su competencia (INVIMA, 2013).

La Página web indagada de INVIMA es: <https://www.invima.gov.co/>

### ***Estrategia de búsqueda.***

La búsqueda se realizó entre los meses de diciembre de 2013 hasta febrero de 2014 en las páginas web de cada una de las entidades regulatorias de la muestra de países seleccionados por conveniencia.

Para la búsqueda se utilizaron una serie de descriptores que permitieron realizarla en varios niveles de especificidad y con los cuales se indagaron las páginas de cada agencia regulatoria.

La selección de los descriptores tuvo en cuenta que fueran Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Los descriptores seleccionados son los siguientes:

DESCRIPTOR EN ESPAÑOL	DESCRIPTOR EN INGLÉS
Medicina de hierbas	Herbal medicine
Plantas medicinales	Plants, medicinal
Medicina tradicional	Medicinal, traditional
Legislación de medicamentos	Legislation, drug
Aprobación de drogas	Drug approval

Estados Unidos:

Agencias reguladoras como la FDA en su página web cuentan con un buscador, el cual se indagó con los descriptores seleccionados de la siguiente forma:

Los términos DeCS fueron combinados con el uso del conector boleano *and* (y) delimitando un poco más el número de resultados.

Para tener una búsqueda más sensible y precisa, se quería utilizar las opciones de filtros que propone la página web de la FDA, especialmente el filtro “*DRUGS*”, pero el uso de este filtro estaba ocultando información importante para la investigación, así que se decidió repetir la búsqueda sin el uso de ninguno de los filtros ofrecidos por la página web.

En este país también se llevó a cabo una búsqueda manual en la base de datos electrónica del *Code of Federal Registration*.

El escrutinio de forma manual de la base de datos electrónica del *Code of Federal Registration* Title 21 se realizó en el link: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>

El protocolo de búsqueda en esta base de datos fue el siguiente:

El campo de búsqueda “*Title 21 part section*” se indagó con «314 » que es la parte del 21 CFR que incluye a los NDA (U.S.Department of Health and Human Services, 2004). Para el etiquetado de medicamentos, se indagó con «201» en la subparte A de éste último capítulo se encontró los requerimientos generales de etiquetado que aplica para todos los medicamentos.

En las agencias regulatorias restantes, es decir, COFEPRIS (México), ANVISA (Brasil), AEMPS (España) e INVIMA (Colombia), la búsqueda se realizó de forma exhaustiva y manual. Aunque estas agencias también contaban con un navegador de búsqueda, al colocar los descriptores en este campo, no arrojaban ningún resultado; por tal motivo y para evitar errores en la investigación, las páginas web se escrutaron de forma manual de la siguiente forma:

COFEPRIS:

Campo “*Acuerdos*”.

<http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx> > marco jurídico > Acuerdos > **Acuerdos del Consejo de Salubridad General**

<http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx> > marco jurídico > Acuerdos > **Acuerdos del ejecutivo**



<http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx> > marco jurídico > Acuerdos > **Acuerdos del Secretario**

<http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx> > marco jurídico > Acuerdos > **Acuerdos específicos de coordinación**

<http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx> > marco jurídico > Acuerdos > **Acuerdos y convenios de la COFEPRIS**

*Campo “Códigos”.*

<http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx> > marco jurídico > Acuerdos > **Códigos.**

*Campo “Leyes”.*

<http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx> > marco jurídico > Acuerdos > **Leyes.**

*Campo “Marco aplicable a la COFEPRIS”.*

<http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx> > marco jurídico > Acuerdos > **Marco aplicable a la COFEPRIS.**

*Campo “Normas Oficiales Mexicanas”.*

<http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx> > marco jurídico > Acuerdos > **Normas Oficiales Mexicanas.**

ANVISA:

*Campo “Análise de Recursos”.*

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home> > *Início* > *Proteção à saúde*> *Assuntos de Interesse* > Medicamentos > **Análise de Recursos**

*Campo “Bioequivalência e Biodisponibilidade”.*

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home> > *Início* > *Proteção à saúde*> *Assuntos de Interesse* > Medicamentos > **Bioequivalência e Biodisponibilidade.**

*Campo “Boas Práticas de Fabricação”.*

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home> > *Início* > *Proteção à saúde*> *Assuntos de Interesse* > Medicamentos > **Boas Práticas de Fabricação.**

*Campo “Bulas e Rótulos de medicamentos”.*

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home> > *Início* > *Proteção à saúde*> *Assuntos de Interesse* > Medicamentos > ***Bulas e Rótulos de medicamentos.***

Campo “*Câmara Setorial*”.

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home> > *Início* > *Proteção à saúde*> *Assuntos de Interesse* > Medicamentos > ***Câmara Setorial.***

Campo “*Câmara Técnica*”.

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home> > *Início* > *Proteção à saúde*> *Assuntos de Interesse* > Medicamentos > ***Câmara Técnica.***

Campo “*Certificados e Certidões de Exportação*”.

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home> > *Início* > *Proteção à saúde*> *Assuntos de Interesse* > Medicamentos > ***Certificados e Certidões de Exportação.***

Campo “*Editais*”.

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home> > *Início* > *Proteção à saúde*> *Assuntos de Interesse* > Medicamentos > ***Editais.***

Campo “*Medicamentos fitoterápicos*”.

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home> > *Início* > *Proteção à saúde*> *Assuntos de Interesse* > Medicamentos > ***Medicamentos fitoterápicos***

Campo “*Registro de Medicamentos*”.

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home> > *Início* > *Proteção à saúde*> *Assuntos de Interesse* > Medicamentos > ***Registro de Medicamentos***

*AEMPS:*

Campo “*Notas informativas de la industria*”

<http://www.aemps.gob.es/> > *Industria* > *Registro de Medicamentos* > ***Notas informativas de la industria***

Campo “*Guías y Directrices*”

<http://www.aemps.gob.es/> > *Industria* > *Registro de Medicamentos* > ***Guías y directrices***

Campo “*Formulario de Solicitudes*”

<http://www.aemps.gob.es/> > Industria > Registro de Medicamentos > **Formularios de solicitudes**

*Campo “Normativa relativa al registro de medicamentos”*

<http://www.aemps.gob.es/> > Industria > Registro de Medicamentos > **Normativa relativa al registro de medicamentos**

INVIMA:

*Campo “Decretos Productos Fitoterapéuticos”*

<https://www.invima.gov.co/> > Normatividad > Productos fitoterapéuticos > **Decretos productos fitoterapéuticos**

*Campo “Resoluciones Productos Fitoterapéuticos”*

<https://www.invima.gov.co/> > Normatividad > Productos fitoterapéuticos > **Resoluciones productos fitoterapéuticos**

Para la selección de la información, se examinaron los títulos, tablas de contenido y por último un rápido escaneo del texto completo encontrado. Lo anterior se realizó con el fin de evitar la duplicidad de la información e información irrelevante (Centro Cochrane Iberoamericano, 2011).

### ***Criterios de elegibilidad.***

#### *Criterios de Inclusión.*

Documentos normativos que contengan los requerimientos necesarios para la solicitud de autorización de comercialización de productos medicinales elaborados a partir de material vegetal.

#### *Criterios de Exclusión.*

- Documentos no relacionados con: legislación de medicamentos, plantas medicinales
- Documentos cuya información no sea relevante en el campo de la autorización para comercialización de productos medicinales elaborados a partir de material vegetal
- Documentación que no se encuentre completa
- Documentación no vigente
- Documentación en un idioma diferente a español, inglés o portugués

**Criterios para la evaluación y el análisis de la información.**

Con la finalidad de agrupar la información obtenida, se clasificó según el nivel de evidencia presentado en la tabla 3-1

**Tabla 3-1.** Nivel de evidencia para la clasificación de la información

NIVEL DE EVIDENCIA	DESCRIPCIÓN
1	Leyes
2	Decretos
3	Acuerdos, resoluciones, reglamentos
4	Documentos guías elaborados por las agencias regulatorias
5	Documentos Informativos elaborados por las agencias regulatorias
6	Libros oficiales

A continuación, se detalla el tipo de información que fue seleccionada inicialmente en la búsqueda exhaustiva en cada una de las páginas web de las agencias regulatorias. También se detalla la información relevante que cumplió con los criterios de elegibilidad (ver tabla 3-2) y con la cual fue elaborada la tabla 3-6 (requisitos exigidos para solicitud de registro en la muestra de países seleccionados).

**Tabla 3-2** Información seleccionada y escogida en la búsqueda

PAIS	DOCUMENTOS ENCONTRADOS	DOCUMENTOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO*
Estados Unidos	Reglamento: 1 Guías: 7 Documento Informativo: 2	Reglamento: 1 Guías: 3
México	Leyes: 1 Acuerdos: 2 Reglamentos: 6 Libro oficial: 1	Leyes: 1 Reglamentos: 3 Libro oficial: 1
Brasil	Leyes: 1 Resoluciones: 17 Reglamentos: 10 Guías: 6 Documento Informativo: 10 Libro oficial: 1	Resoluciones: 5 Reglamentos: 1
España	Decretos: 3 Reglamentos: 1 Guías: 2 Documento Informativo: 3	Decretos: 3 Reglamentos: 1
Colombia	Decretos: 4	Decretos: 4

\*Después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión

### 3.1.4. Resultados de la búsqueda

FDA

**Tabla 3-3** Información elegida en la búsqueda para Estados Unidos

DESCRIPTORES PARA USO DEL BUSCADOR	DOCUMENTOS ENCONTRADOS	DOCUMENTOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO*
<i>herbal medicine and drug legislation</i>	78	0
<i>Medicinal plants</i>	17	0
<i>Traditional medicinal</i>	14	0
<i>Botanical and medicinal plant</i>	81	1
<i>Botanical and drug approval</i>	95	3
<b>TOTAL</b>	<b>285</b>	<b>4</b>

\*Después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión

COFEPRIS, ANVISA, AEMPS E INVIMA

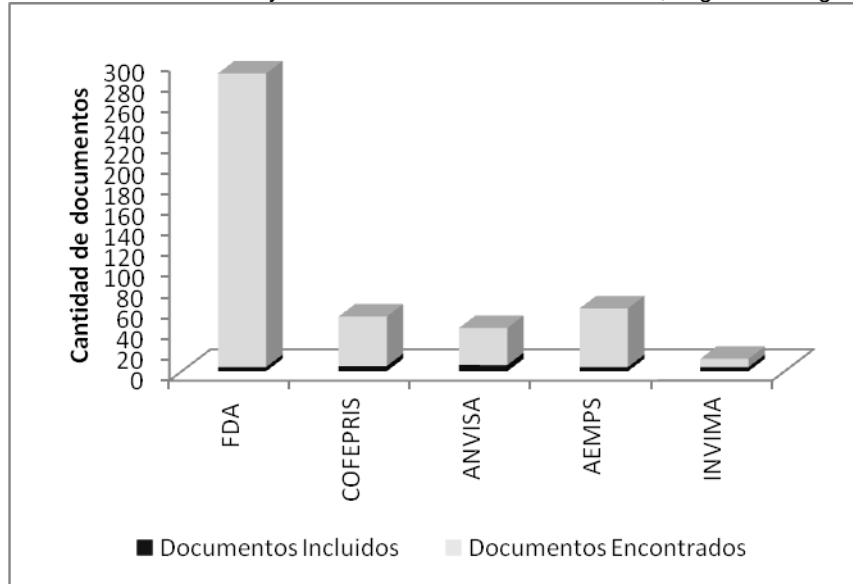
**Tabla 3-4** Información elegida en la búsqueda manual para todos los países exceptuando EEUU

PAÍS	DOCUMENTOS ENCONTRADOS	DOCUMENTOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO*
COFEPRIS	48	5
ANVISA	36	6
AEMPS	57	4
INVIMA	8	4
<b>TOTAL</b>	<b>149</b>	<b>19</b>

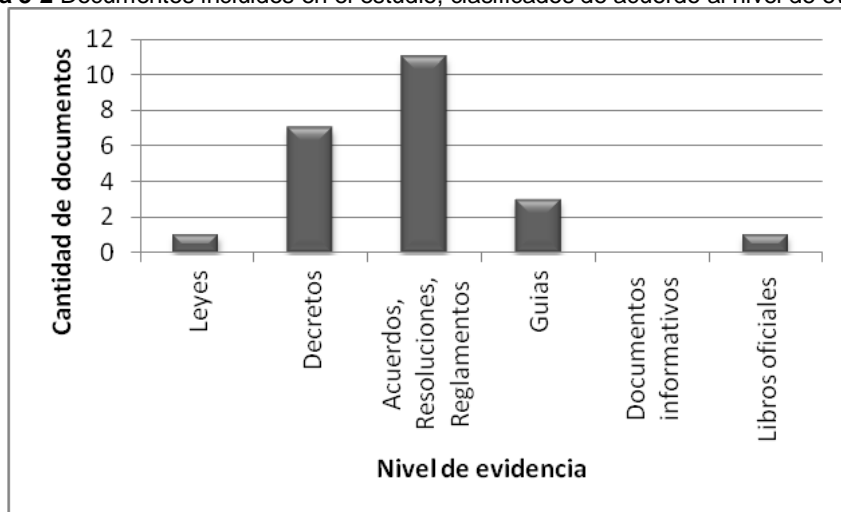
\*Después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión

## 3.2 Estudio descriptivo observacional de corte transversal

En las agencias regulatorias de cada uno de los países incluidos en la muestra, se encontró inicialmente una cantidad considerable de documentos (FDA: 285, COFEPRIS: 48, ANVISA: 36, AEMPS: 57, INVIMA: 8) que contenían información relacionada con los requerimientos exigidos para la solicitud de autorización de comercialización de un producto medicinal elaborado a partir de material vegetal. Después de aplicarles los criterios de elegibilidad, esta cantidad de información se vio notablemente reducida (quedando finalmente 23 documentos), tal como se puede apreciar en la figura 3-1. ANVISA fue la autoridad regulatoria de la que se obtuvo mayor cantidad de documentos con información relacionada con la solicitud de autorización de comercialización, aunque las cifras de los documentos seleccionados para ser incluidos en el estudio fueron muy parejas para las cinco agencias regulatorias (ver tabla 3-3 y tabla 3-4)

**Figura 3-1** Documentos encontrados y documentos incluidos en el estudio, según cada agencia regulatoria

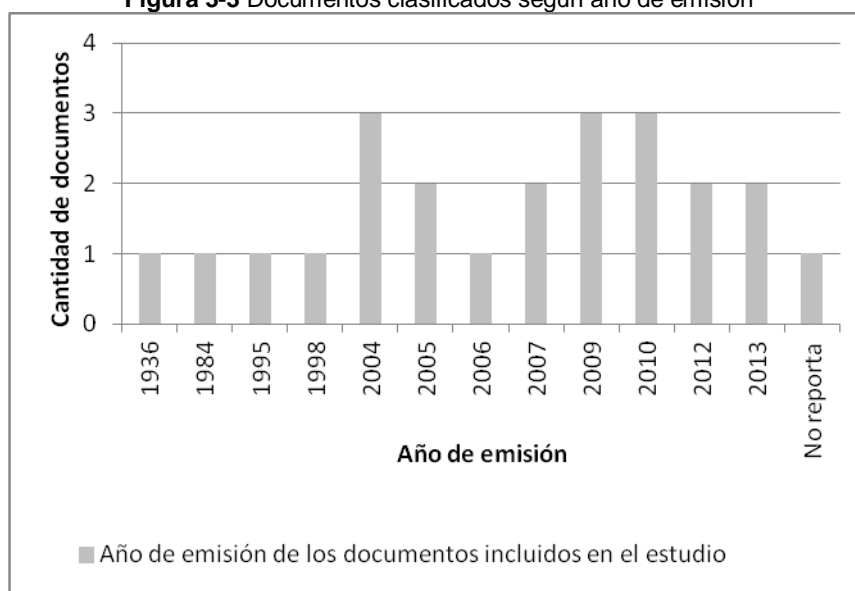
Los 23 documentos incluidos en el estudio se clasificaron de acuerdo al nivel de evidencia descrito en la tabla 3-1. Ver figura 3-2:

**Figura 3-2** Documentos incluidos en el estudio, clasificados de acuerdo al nivel de evidencia

De los 23 documentos incluidos en el estudio, se pudo observar que la mayoría de ellos tenían fecha de emisión de los últimos 10 años. No obstante, existen dos documentos

emitidos muchos años atrás; uno de ellos en 1936, es *The Code of Federal Regulation* (CFR), pertenece a Estados Unidos, éste documento recopila la normatividad de muchos campos, entre los que se encuentran los medicamentos. El segundo documento emitido mucho tiempo atrás, es decir, en 1984, es la Ley General de Salud, documento perteneciente a México y que también es actualizado anualmente. Es importante aclarar que los últimos dos documentos mencionados siguen vigentes hasta el momento, pero con cambios generados por las múltiples revisiones. Ver figura 3-3.

**Figura 3-3** Documentos clasificados según año de emisión



### 3.3 Análisis comparativo

#### 3.3.1 Definiciones

Se adopta las definiciones de ciertos términos utilizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización Panamericana de la Salud (OPS), con la finalidad de tener un referente confiable y mundialmente aceptado, y así definir dicha terminología para la muestra de los cinco países seleccionados.

## Producto herbal medicinal

### ➤ OMS

*Productos herbales acabados (finished herbal products) o Productos herbales medicinales (herbal medicinal products).* Productos medicinales que contienen preparaciones herbarias realizadas a partir de una o más hierbas y que pueden contener excipientes además de su principio activo. En algunos países pueden contener ingredientes activos naturales orgánicos o inorgánicos como por ejemplo material animal o mineral. No se considera herbarios a los productos acabados o en forma de mezcla que se les ha adicionado sustancias activas químicamente definidas incluyendo compuestos sintéticos o constituyentes aislados del material herbario (World Health Organization, 2007).

### ➤ Colombia

*Producto Fitoterapéutico.* “Es el producto medicinal empacado y etiquetado, cuyas sustancias activas provienen del material de la planta medicinal o asociaciones de estas, presentado en estado bruto o en forma farmacéutica que se utiliza con fines terapéuticos. También puede provenir de extractos, tinturas o aceites. No podrá contener en su formulación principios activos aislados y químicamente definidos. Los productos obtenidos del material de la planta medicinal que haya sido procesado y obtenido en forma pura no será clasificado como producto fitoterapéutico” (Ministerio de la protección social, Decreto 2266, 2004).

*Producto Fitoterapéutico Tradicional.* Es el producto medicinal, destinado para el alivio de manifestaciones sintomáticas de una enfermedad. De fabricación exclusivamente nacional, su elaboración es con material de planta o asociaciones de materiales de plantas medicinales cultivadas en Colombia, dispuesto en formas farmacéuticas aceptadas. Su seguridad y eficacia se deduce de la experiencia por su uso registrado a lo largo del tiempo (mínimo 40 años), sin la realización de estudios clínicos (Ministerio de la protección social, Decreto 2266, 2004).

### ➤ Estados Unidos

*Medicamento botánico (Botanical drug product, Botanical drug).* Su uso está destinado como medicamento, es elaborado con sustancias medicinales botánicas, encontrándose disponible en varias formas farmacéuticas, como soluciones, polvos, tabletas, cápsulas, elixires y tópicos; usado para diagnosticar, mitigar, tratar o curar una enfermedad (U.S. Department of Health and Human Services. FDA, 2004).



➤ México

*Medicamento Herbolario.* Medicamento elaborado con material vegetal o derivados de éste, ya sea con la parte aérea o subterránea de una planta, extractos, tinturas, jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica; en su formulación puede contener excipientes y aditivos, pero no puede contener sustancias estupefacientes o psicotrópicas de origen sintético, ni mezclas con medicamentos alopáticos, procaína, efedrina, yohimbina, chaparral, germanio, hormonas animales o humanas u otras sustancias que contengan actividad hormonal o antihormonal o cualquier otra que represente riesgo para la salud. Su eficacia y seguridad deben ser confirmadas científicamente en la literatura nacional o internacional (Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión, 2014; COFEPRIS, 2012).

*Remedio Herbolario.* Medicamento elaborado con preparados de plantas medicinales, o sus partes, individuales o combinadas y sus derivados, presentados en forma farmacéutica, al cual se le atribuye por conocimiento popular o tradicional el alivio para algunos síntomas de una enfermedad. En su formulación no pueden contener sustancias estupefacientes o psicotrópicas, ni ningún otro tipo de fármaco alopático u otras sustancias que generen actividad hormonal, antihormonal o cualquier otra sustancia en concentraciones que represente riesgo para la salud. Su fabricación puede ser nacional o extranjera (COFEPRIS, 2012).

➤ Brasil

*Medicamento fitoterápico.* Su uso está destinado como medicamento. Elaborado exclusivamente con materias primas activas vegetales. Caracterizados por el conocimiento de la eficacia y los riesgos de su uso, así como por la reproducibilidad y constancia de su calidad. En su formulación no pueden contener sustancias activas aisladas, sintéticas o naturales, tampoco asociaciones de ellas con extractos vegetales porque ya no se consideraría un medicamento fitoterápico (ANVISA, RDC No.14, 2010).

*Medicamento Fitoterápico Tradicional.* Su uso está destinado como medicamento. Elaborado exclusivamente con materias primas activas vegetales. La eficacia y seguridad son validadas mediante encuestas etnofarmacológicas, utilización, documentación técnico-científica o evidencia clínica. La comprobación de la continuidad de su uso debe ser por un periodo superior a 20 años (ANVISA, RDC No.10, 2010).

➤ España

*Medicamento a base de plantas.* Sustancia o combinación de sustancias con actividad terapéutica, cuya finalidad es tratar o prevenir enfermedades. Su principio activo es

exclusivamente sustancias vegetales, preparados vegetales, o combinaciones de éstos (AEMPS, 2011).

*Medicamento tradicional a base de plantas.* Medicamento cuyos principios activos son sustancias vegetales, preparados vegetales o combinaciones de éstos. En su formulación puede incluirse vitaminas o minerales, pero la acción de estas debe ser secundaria con respecto a las sustancias activas vegetales en lo referente a indicaciones específicas autorizadas. Destinado para utilización sin control médico a efectos de diagnóstico, prescripción o seguimiento de un tratamiento. Dispuesto en formas farmacéuticas para uso por vía oral, externa o inhalatoria. Su periodo de uso tradicional es de mínimo 30 años, de los cuales al menos quince, debe haber sido utilizado en la Unión Europea. Su acción y eficacia es deducida de la experiencia en la utilización tradicional (AEMPS, 2011).

### **Principio activo**

#### ➤ OMS

*Principios Activos.* “Los principios activos son los ingredientes de los medicamentos herbarios que tienen actividad terapéutica. En el caso de los medicamentos herbarios cuyos principios activos hayan sido identificados, se debe normalizar su preparación, si se dispone de métodos analíticos adecuados, para que contengan una cantidad determinada de ellos. En los casos en que no se puedan identificar los principios activos, se puede considerar que todo el medicamento herbario es un solo principio activo” (Organización Mundial de la Salud, 2002).

#### ➤ Colombia

*Sustancias Activas.* Ingredientes con actividad terapéutica para la elaboración de fitoterapéuticos. Si estas sustancias activas ya han sido identificadas, se debe normalizar su preparación si se dispone de métodos analíticos adecuados que los cuantifiquen. Si aún no han sido identificadas, se puede considerar que todo el material de la planta medicinal o su preparación constituyen la sustancia activa (Ministerio de la protección social, Decreto 2266, 2004).

#### Estados Unidos

*Constituyente Activo (Active constituent).* Es el componente químico en la materia prima vegetal, responsable de la actividad farmacológica o efecto terapéutico (U.S. Department of Health and Human Services. FDA, 2004).

#### ➤ México

*Fármaco (ingrediente activo farmacéutico)*. Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2004)

➤ España

*Principio Activo*. Toda materia, cualquiera que sea su origen (humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo) a la que se le atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento (AEMPS, 2011).

**Materia prima**

➤ OMS

*Preparaciones herbarias (herbal preparations)*. Estas preparaciones están compuestas por materiales herbarios triturados, pulverizados, extractos, tinturas y aceites grasos de materiales herbales. Se producen por extracción, fraccionamiento, purificación, concentración y otros procesos biológicos o físicos. También por maceración o calentamiento de materiales herbales en alcohol, miel u otros materiales y son la base para la elaboración de los productos herbarios acabados (World Health Organization, 2007).

➤ Colombia

*Material de la planta medicinal*. Es la base para la elaboración de los productos fitoterapéuticos, con actividad terapéutica comprobada mediante estudios científicos, literatura científica, evaluación clínica y conocimiento tradicional. Compuestos por la planta entera, fresca o desecada, incluyendo talofitas, especialmente líquenes, hongos superiores y algas, partes o productos de dicha planta, ciertos exudados que no han sido sometidos a un tratamiento específico, que no generan riesgos para la salud y el medio ambiente (Ministerio de la protección social, Decreto 2266, 2004).

➤ Estados Unidos

*Sustancia medicinal botánica (Botanical drug substance)*. Sustancia derivada de una o más plantas, algas u hongos macroscópicos; preparada por procesos como pulverización, decocción, expresión, extracción acuosa, etanólica, u otro proceso similar. Disponibles en diferentes formas físicas como polvos, pastas, líquidos concentrados, jugos, gomas, siropes, aceites (U.S. Department of Health and Human Services. FDA, 2004).

➤ México

*Preparaciones de material vegetal.* Se obtienen mediante el sometimiento del material vegetal como hongos, algas, líquenes, plantas o parte de plantas cortadas, fragmentadas, secas o frescas a procesos como extracción, destilación, purificación o concentración. Dispuestas en formas como tinturas, extractos, aceites esenciales, jugos y exudados procesados (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2004).

➤ Brasil

*Derivado vegetal.* Extracción de la planta medicinal o droga vegetal (plantas o partes de plantas medicinales que contienen las sustancias responsables de la actividad terapéutica. Después del proceso de recolección, estabilización y secado cuando aplique; pueden quedar dispuestas en forma íntegra, triturada, pulverizada) que pueden estar en forma de extracto, tintura, alcohólica, aceites fijos y volátiles, cera, exudados, etc. (ANVISA, RDC No.14, 2010).

➤ España

*Preparados vegetales.* Se obtienen mediante el sometimiento a procesos como extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación de las sustancias vegetales como plantas, partes de plantas, algas, hongos, líquenes, en forma seca o fresca, también se considera sustancia vegetal a exudados que no han sido sometidos a un tratamiento específico. A demás se incluye las sustancias vegetales trituradas o pulverizadas, las tinturas, los extractos, los aceites esenciales y los zumos exprimidos (AEMPS, 2011).

## Registro

➤ OPS

*Registro sanitario / Registro (Autorización de comercialización).* Es un procedimiento sanitario por el cual la autoridad regulatoria nacional otorga el permiso correspondiente al producto en cuestión, posterior a la evaluación de evidencia que sustenta la seguridad, eficacia y calidad; con la finalidad de comercializar y distribuir el medicamento en el país (Organización Panamericana de la Salud, Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2013).

➤ Colombia

*Registro sanitario.* Documento Público expedido por el Invima, después de realizar la verificación y cumplimiento de los requisitos técnicos y legales. Este documento público permite a una persona natural o jurídica producir, comercializar, importar, exportar,

envasar, procesar y/o expender los productos fitoterapéuticos (Ministerio de la protección social, Decreto 2266, 2004).

➤ México

*Registro sanitario.* Es una autorización sanitaria, con la cual deberán contar todos los medicamentos y en general los demás productos sanitarios (COFEPRIS, 2014)

➤ Brasil

*Registro de medicamentos.* “Instrumento a través del cual el Ministerio de Salud, determina la inscripción previa del producto en el órgano o la entidad competente, para evaluar el cumplimiento del carácter jurídico-administrativo y técnico-científico relacionado con su calidad, seguridad y eficacia para su introducción al mercado y su comercialización” (ANVISA, 2010).

➤ España

*Autorización de comercialización.* Esta autorización es otorgada por la AEMPS y faculta a los fabricantes y / o importadores tanto de medicamentos como del resto de productos sanitarios la autorización para fabricar y/o importar los productos en mención (AEMPS, 2011).

**Tabla 3-5** Resumen de las equivalencias propuestas para las definiciones del apartado 3.3.1

PAIS Equivalencia	TÉRMINO OMS / OPS	COLOMBIA	ESTADOS UNIDOS	MÉXICO	BRASIL	ESPAÑA
<b>Materia prima</b>	Preparación herbaria ( <i>herbal preparation</i> )	Material de la planta medicinal	Sustancia medicinal botánica ( <i>botanical drug substance</i> )	Preparación de material vegetal	Derivado vegetal	Preparado vegetal
<b>Registro</b>	Registro / autorización de comercialización	Registro sanitario	<i>Drug approval</i>	Registro sanitario	Registro de medicamentos	Autorización de comercialización
<b>Producto herbal medicinal</b>	Producto herbal medicinal ( <i>herbal medicinal product</i> ) / producto herbal acabado ( <i>finished herbal product</i> )	Producto fitoterapéutico / producto fitoterapéutico tradicional	Medicamento botánico ( <i>botanical drug product / botanical drug</i> )	Medicamento herbolario / remedio herbolario	Medicamento fitoterápico / medicamento fitoterápico tradicional	Medicamento a base de plantas / medicamento tradicional a base de plantas
<b>Principio activo</b>	Principio activo	Sustancia activa	Constituyente activo ( <i>active constituent</i> )	Fármaco (ingrediente activo farmacéutico)	Definición no encontrada	Principio activo

### 3.3.2 Requisitos exigidos para la solicitud de registro en la muestra de países seleccionada

Esta información fue extractada de los documentos incluidos, derivados de la búsqueda sistemática y se organizó en una tabla con el fin de obtener una clara visualización que permitiera identificar las divergencias o coincidencias entre los países y de esa forma realizar el análisis comparativo. Los requerimientos normativos solicitados para el trámite en mención se convirtieron en las variables de interés de este estudio.

**Tabla 3-6** Requisitos exigidos para solicitud de registro en la muestra de países seleccionada

Aspecto	COLOMBIA	ESTADOS UNIDOS	BRASIL	MÉXICO	ESPAÑA
<b>ASPECTOS GENERALES EN LA LEGISLACIÓN</b>					
Año de publicación del documento	2004	1936 (última revisión 2013)	2010	1984 (última reforma 2014)	2007
Entidad que expide el registro	INVIMA	FDA	ANVISA	Secretaría de Salud	AEMPS
Vigencia del registro	10 años	No	5 años	5 años	5 años
Tiempo máximo de vida útil otorgado al producto	4 años	No	2años	2 años	No
Tiempo mínimo de vida útil otorgado al producto	2 años	1 año	1 año	No	No
Existencia de normatividad exclusiva para productos naturales	Si	No	Si	No	No
Aplicación de la normatividad para medicamentos	No	Si	No	Si	Si
Definiciones	Si	Si	Si	Si	Si
Farmacopea nacional	No	Si	Si	Si	Si
Vademécum	Si	No	No	No	No
Modalidad de registro	Si	Si	Si	Si	Si
Comisión asesora/expertos calificados	Si	No	No	No	Si
Lista oficial de plantas medicinales aceptadas	Si	No	Si	No	Si
Composición del expediente	Si	No	Si	No	Si
Condición de venta	Si	Si	Si	Si	Si
Uso tradicional	Si	No	Si	Si	Si
Buenas prácticas de manufactura	Si	Si	Si	Si	Si

Aspecto	COLOMBIA	ESTADOS UNIDOS	BRASIL	MÉXICO	ESPAÑA
<b>MATERIAL VEGETAL ACTIVO</b>					
Nombre común	Si	Si	Si	Si	No
Nombre científico	Si	Si	Si	Si	Si
Identificación del material vegetal	Si	No	No	Si	No
Proceso de cosecha	No	No	Si	No	Si
Proceso post cosecha	No	No	No	No	Si
Procedencia geográfica de la planta medicinal	No	No	No	No	Si
Parte de la planta utilizada	Si	No	Si	No	Si
Estado de la planta utilizada (fresca o seca, entera o triturada)	Si	No	No	No	No
Información del fabricante / proveedor del material vegetal activo	No	Si	No	Si	Si
Descripción del proceso de fabricación del material vegetal activo	No	No	No	Si	Si
Controles en proceso de fabricación del material vegetal activo	No	Si	No	No	Si
Certificado de control de transmisibilidad de encefalopatía espongiforme transmisible (EET)	No	No	Si	No	Si
Características micro y macroscópica del material vegetal activo	Si	Si	No	No	Si
Características organolépticas del material vegetal activo	Si	Si	Si	No	Si
Ensayos fisicoquímicos y microbiológicos del material vegetal activo	Si	Si	Si	Si	Si
Ensayos farmacopeicos cuando la planta cuente con una monografía	Si	Si	No	No	Si
Técnica analítica del material vegetal activo	No	Si	No	Si	Si
Estabilidad del material vegetal activo	No	Si	No	No	No
Solventes residuales / Metales pesados	Si	No	Si	Si	No
Niveles de herbicidas/ fungicidas/ fertilizantes/ pesticidas	No	No	No	Si	No
Certificado analítico del patrón de referencia, marcador o huella cromatográfica utilizado para análisis del material vegetal activo	Si	No	Si	No	Si
<b>EXCIPIENTES</b>					
Declaración de cada excipiente en la formulación	Si	Si	No	No	Si
Información del fabricante de cada excipiente	No	Si	No	No	No
Especificaciones de los excipientes	No	Si	No	Si	Si
Técnica analítica de los excipientes	No	No	No	Si	Si
Validación Técnica analítica de excipientes	No	No	No	No	Si

Aspecto	COLOMBIA	ESTADOS UNIDOS	BRASIL	MÉXICO	ESPAÑA
<b>PROCESO DE PRODUCCIÓN</b>					
Fórmula cualicuantitativa	Si	Si	Si	Si	Si
Función de los componentes en la fórmula	No	No	Si	Si	Si
Fórmula del lote estandarizado de fabricación	Si	No	No	No	Si
Descripción del proceso de fabricación del producto	Si	Si	Si	Si	Si
Diagrama de flujo del proceso de fabricación	No	No	No	Si	No
Equipos utilizados en el proceso de producción	No	Si	Si	No	No
Validación del proceso de producción	No	No	No	Si	Si
Diagrama de flujo del proceso de envasado	No	No	No	Si	No
<b>PRODUCTO EN PROCESO</b>					
Control del producto en proceso	No	No	No	No	Si
Técnica analítica de controles en proceso	No	No	Si	No	Si
Certificado analítico del producto en proceso	Si	No	No	No	Si
<b>PRODUCTO TERMINADO</b>					
Información del fabricante del producto terminado	Si	Si	No	No	Si
Resumen del desarrollo farmacéutico del producto terminado	No	No	No	Si	Si
Ensayos físico-químicos y microbiológicos del producto terminado	Si	Si	Si	Si	Si
Especificaciones de producto terminado	No	No	No	Si	Si
Descripción del producto terminado	No	Si	No	No	Si
Técnica analítica del producto terminado	Si	Si	No	Si	Si
Validación de la técnica de producto terminado	Si	Si	Si	Si	Si
Estándares o materiales de referencia para los análisis del producto terminado	No	No	No	Si	Si
<b>MATERIAL DE EMPAQUE</b>					
Información del fabricante del material de empaque	No	Si	No	No	No
Descripción del proceso de empaque	No	Si	No	No	No
Especificaciones del material de empaque	Si	Si	Si	Si	No
Microbiología y atoxicidad del material de empaque	No	No	No	Si	No
Sistema de cierre del empaque	No	Si	No	Si	Si
Bocetos de etiquetas	Si	Si	Si	Si	Si
Bocetos de empaque	Si	No	Si	Si	Si



Aspecto	COLOMBIA	ESTADOS UNIDOS	BRASIL	MÉXICO	ESPAÑA
<b>Información que debe contener los bocetos de etiquetas</b>					
N° de Registro	Si	Si	Si	Si	Si
Nombre del producto	Si	Si	Si	Si	Si
Nombre común / nombre científico	Si	Si	Si	Si	Si
Forma farmacéutica	Si	Si	Si	Si	Si
Composición cualitativa	Si	Si	No	Si	Si
Declaración de excipientes con acción o efecto conocido	No	Si	No	No	Si
Declaración de todos los excipientes	No	Si	No	No	No
Contenido neto	Si	No	Si	Si	Si
Condiciones de almacenamiento	Si	No	Si	Si	Si
Condiciones de uso	No	Si	No	Si	Si
Fecha de vencimiento	Si	Si	Si	Si	Si
N° de lote	Si	Si	No	Si	Si
Información del fabricante	Si	Si	Si	Si	No
Información del titular del registro	Si	Si	Si	Si	Si
Nombre del director técnico	Si	Si	Si	No	No
Vía de administración	Si	Si	Si	Si	Si
Dosificación	No	Si	No	Si	Si
Posología (para los productos de venta libre)	Si	Si	No	Si	No
Advertencias	Si	Si	Si	Si	Si
Indicaciones	Si	Si	Si	Si	Si
Precauciones	No	Si	Si	Si	No
Reacciones adversas	No	No	Si	Si	Si
Interacciones	Si	No	No	Si	No
Sobredosis	No	Si	Si	Si	Si
Forma de preparación del medicamento	No	Si	Si	No	No
Condición de venta	Si	No	Si	No	Si
Usuario (lactantes, niños, embarazadas, adultos, ancianos)	Si	Si	No	Si	Si
Declaración de colorante FD&C amarillo No.5 (tartrazina) / fenilalanina (aspartame)	No	Si	Si	Si	No

Aspecto	COLOMBIA	ESTADOS UNIDOS	BRASIL	MÉXICO	ESPAÑA
<b>ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b>					
Cantidad de lotes en estabilidad	2	3	3	3	No
Estudio de estabilidad acelerada acompañada de estabilidad a largo plazo en curso	Si	Si	Si	Si	No
Estudio de estabilidad a largo plazo	Si	Si	Si	Si	No
Protocolo de estabilidad culminada después del otorgamiento de la autorización	No	No	No	No	Si
Resumen y conclusiones sobre estabilidad	No	No	No	No	Si
Periodo de validez previsto	No	No	No	No	Si
<b>OTROS REQUERIMIENTOS</b>					
Prospecto / inserto	No	No	Si	Si	Si
Instructivo de uso	No	No	No	Si	No
Ficha técnica del producto	No	No	No	No	Si
Frecuencia de administración	Si	No	No	No	No
Uso terapéutico	Si	No	No	No	No
Uso Tradicional (pruebas documentales que sustenten la tradicionalidad de la planta medicinal)	Si	No	No	No	No
Contraindicaciones	Si	No	No	No	Si
Patologías (uso tradicional)	Si	No	No	No	No
Dosis (uso tradicional)	Si	No	Si	No	No
Justificación de la dosis (uso tradicional)	No	No	Si	No	No
Tiempo de uso	No	No	No	Si	No
Condiciones de uso	No	No	No	Si	No
Información para prescripción (medicamentos herbolarios)	No	No	No	Si	No
Información sobre patente	No	Si	No	No	No

Aspecto	COLOMBIA	ESTADOS UNIDOS	BRASIL	MÉXICO	ESPAÑA
<b>SEGURIDAD Y EFICACIA</b>					
Pruebas de eficacia	Si	No	Si	Si	No
Pruebas de seguridad	Si	No	Si	Si	Si
Estudios preclínicos	No	Si	Si	Si	No
Estudios clínicos	No	Si	Si	Si	No
<b>USO TRADICIONAL</b>					
Inclusión en vademécum / listado de plantas medicinales	Si	No	No	No	No
Ninguno de los componentes activos provenientes del material vegetal que han sido procesados y obtenidos en forma pura, son considerados como un producto fitoterapéutico tradicional.	Si	No	Si	No	Si
Prohibición del uso de sustancias psicotrópicas o estupefacientes en la formulación	Si	No	No	Si	No
Prohibición de la combinación del material de la planta medicinal con sustancias activas aisladas y químicamente definidas	Si	No	No	Si	No
Prohibición de uso de las siguientes sustancias en la formulación: mezclas con medicamentos alopáticos, sustancias que contengan actividad hormonal o antihormonal o cualquier otra que represente riesgo para la salud.	No	No	No	Si	No
Uso exclusivo de materias primas activas vegetales, cuya eficacia y seguridad sean validadas a través de encuestas etnofarmacológicas, de utilización, de documentación técnico científica o de evidencia clínica.	No	No	Si	No	No
Conocimiento de la eficacia y los riesgos de uso, así como la reproducibilidad y consistencia de su calidad.	No	No	Si	No	No
Ausencia de grupos de sustancias químicas tóxicas o presentes dentro de límites de seguridad comprobados	No	No	Si	No	No
Existencia de suficiente información de uso tradicional y que el producto demuestre no ser nocivo en las condiciones de uso establecidas y la acción farmacológica o la eficiencia del medicamento a base de plantas, se pueda deducir de la experiencia en el uso tradicional	No	No	No	No	Si
Combinaciones	Si	No	No	No	Si
Periodo de uso tradicional	40 años	No	20 años	No	30 años

Aspecto	COLOMBIA	ESTADOS UNIDOS	BRASIL	MÉXICO	ESPAÑA
<b>PRINCIPALES LEYENDAS EN EL ETIQUETADO</b>					
Mezcla de plantas	No	No	No	Si	No
Medicamento herbolario	No	No	No	Si	No
Manténgase fuera del alcance de los niños	Si	No	Si	Si	Si
Si los síntomas persisten, consulte a su médico (Si la condición de venta del producto es sin fórmula médica)	Si	No	No	Si	No
No consumir dosis superiores a las indicadas	Si	No	No	No	No
Usar bajo supervisión médica durante el embarazo y lactancia	Si	No	No	No	No
Este producto está contraindicado en embarazo y niños menores de doce años. (Uso Tradicional)	Si	No	No	No	No
Leyenda para el consumidor: Este producto está dirigido a tratar el efecto sintomático, no es curativo, por tanto no se podrá suspender el tratamiento sugerido por el médico. (Uso Tradicional)	Si	No	No	No	No
Venta bajo prescripción médica	Si	No	Si	Si	Si
Medicamento de venta libre / medicamento no sujeto a prescripción médica	Si	No	No	No	Si
Medicamento registrado con base al uso tradicional	No	No	Si	No	Si
No se recomienda su uso durante períodos prolongados. (Uso tradicional)	No	No	Si	No	No
Este medicamento está contraindicado para uso por..... (esta frase es según el grupo etario)	No	No	Si	No	Si
No use medicamento después de la fecha de vencimiento	No	No	Si	No	No
Contiene ----- por ciento de alcohol	No	No	No	Si	No
Contiene----- por ciento de azúcar. Y según sea el caso: Contiene----- por ciento de otros azúcares	No	No	No	Si	No
Este medicamento contiene aditivos o sustancias empleadas o generadas durante el proceso de fabricación, que pueden producir reacciones de hipersensibilidad	No	No	No	Si	No
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx	No	No	No	Si	No

En la tabla 3-7 se recopila de forma numérica los datos obtenidos de la tabla 3-6, para practicidad en el manejo de la información y elaboración de gráficos

**Tabla 3-7** Totalidad de requisitos para solicitud de registro hallados para cada país

Aspectos (Categorías de requisitos)	Cantidad total de requisitos hallados en tabla 3-3	Colombia	EEUU	Brasil	México	España
Aspectos generales en la normatividad	17	15	9	13	11	13
Material vegetal activo	21	11	10	9	9	15
Excipientes	5	1	3	0	2	4
Proceso de producción	8	3	3	4	6	5
Producto en proceso	3	1	0	1	0	3
Producto terminado	8	4	5	2	6	8
Material de empaque	35	21	27	22	28	22
Estudio de estabilidad	6	3	3	3	3	3
Otros requerimientos	21	12	4	5	8	9
Seguridad y eficacia	4	2	2	4	4	1
Uso tradicional	11	6	0	5	3	4
Leyendas	19	8	1	6	9	5
<b>TOTAL PARA CADA COLUMNA</b>	159	87	67	75	88	91

### 3.3.3 Hallazgos en la muestra de países seleccionados

#### *Estados Unidos*

En 1936 fueron agrupadas todas las regulaciones promulgadas en Estados Unidos hasta ese momento y las recopilaron en un único documento llamado *The Federal Register Act*. Pero en busca de realizar mejoras, se publicó en 1938 la primera edición del *Code of Federal Regulation CFR* que incluía todas las regulaciones completas y finalizadas publicadas en *The Federal Register*. A partir de 1967, se realizan revisiones anuales a cada uno de los 50 capítulos que conforman el CFR, cada capítulo es una área de acción diferente entre los que se encuentran los alimentos y medicamentos, comercio, bancos, agricultura, energía, animales y productos veterinarios, aeronáutica y espacio, beneficios de empleados, por nombrar algunos; la última actualización de CFR fue en el año 2013 (McKinney, R.J., 2002; U.S. Department of Health and Human Services. FDA, 2009).

La FDA es la encargada de evaluar la documentación enviada para la solicitud de autorización de comercialización y posteriormente la aprobación de la misma. No se encontró ningún listado oficial de plantas aceptadas para este país. Las modalidades de venta son al igual que en el resto de países venta bajo prescripción médica y venta libre.

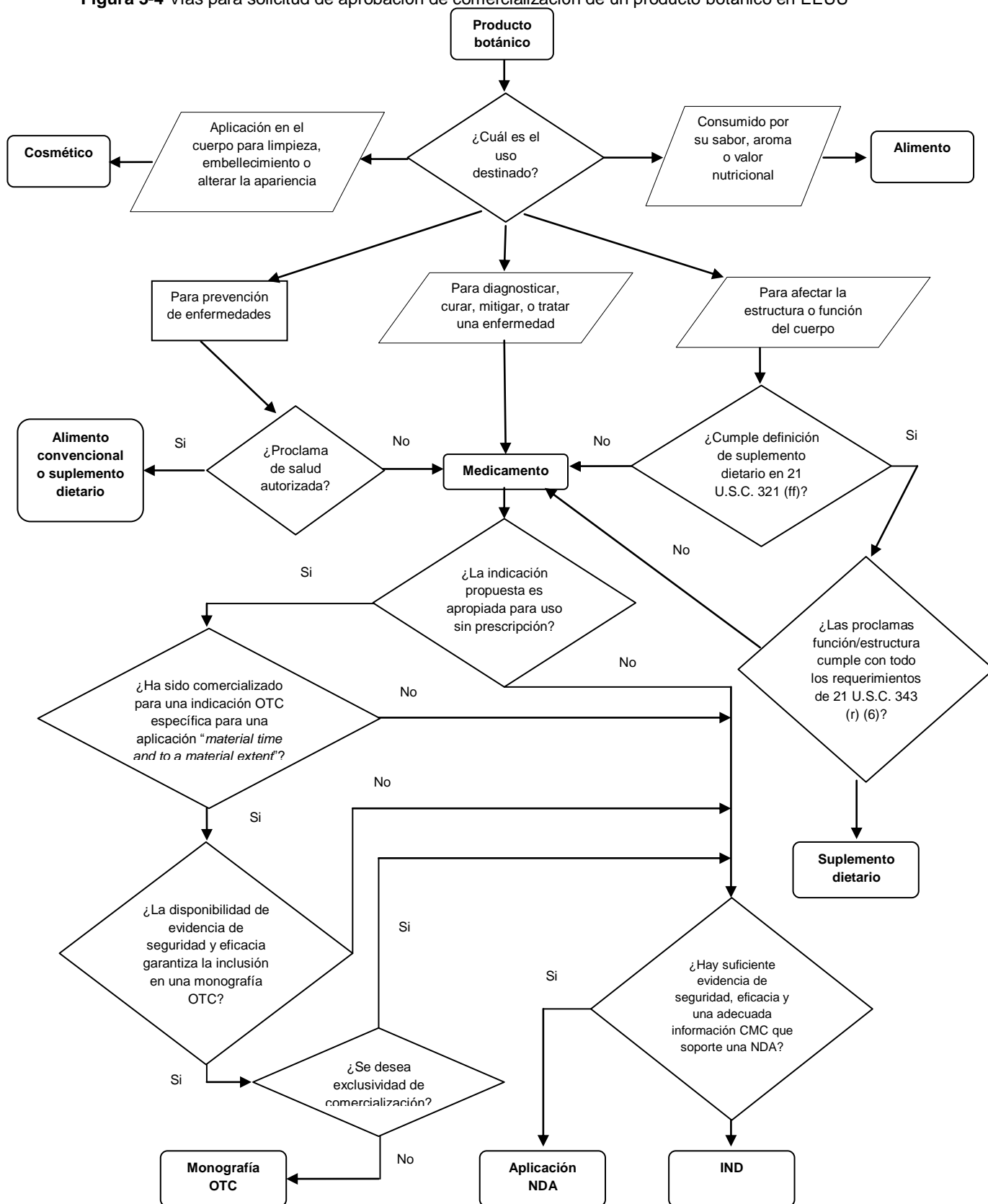
Estados Unidos no cuenta con una normatividad exclusiva para los medicamentos botánicos, por el contrario, estos medicamentos deben acogerse a la normatividad de medicamentos de síntesis, la cual es muy compleja, exigente y costosa para la industria; pero resulta muy beneficiosa para los consumidores en el sentido de que se comprueba y asegura la calidad, seguridad y eficacia de estos productos.

Los medicamentos botánicos dependiendo de su uso final son regulados por la normatividad como cosméticos, dispositivos médicos, suplementos dietarios, medicamentos, alimentos o aditivos alimenticios (U.S. Department of Health and Human Services, 2006).

De acuerdo al uso de los medicamentos en Estados Unidos, los medicamentos botánicos (*botanical drug*) enmarcados en esta categoría de productos sanitarios también tienen como finalidad diagnosticar, curar, mitigar, tratar o prevenir una enfermedad (U.S. Department of Health and Human Services. FDA, 2004) al igual que Colombia donde los productos fitoterapéuticos son utilizados para prevenir, diagnosticar, curar, tratar o rehabilitar la enfermedad (Ministerio de la protección social, Decreto 2266, 2004) encontrándose así una similitud de conceptos para ambos países. No obstante, es importante señalar que el alto estándar de exigencia para los *botanical drug* en Estados Unidos es idéntico al de los medicamentos de síntesis en ese mismo país, contrario a Colombia, donde los productos fitoterapéuticos normativamente no se encuentran en el mismo estatus de los medicamentos de síntesis, tienen un estatus intermedio, el cual no lo aclara la legislación.

Debido a que la solicitud para aprobación de comercialización de los *botanical drug* se puede realizar mediante diferentes vías, ver la figura 3-4, vías para solicitud de aprobación de comercialización de un producto botánico en EEUU, la cual ayudará a mejorar la comprensión de este apartado:

Figura 3-4 Vías para solicitud de aprobación de comercialización de un producto botánico en EEUU



OTC: Over the counter, NDA: New Drug Application, IND: Investigational New Drug application, CMC: Chemistry, Manufacturing and Controls information

Figura extractada y traducida del documento *Guidance for Industry. Botanical Drug Product. Attachment A: Regulatory approaches for marketing botanical drug products* (U.S. Department of Health and Human Services. FDA, 2004)

Los medicamentos de venta libre, dentro de los cuales también se pueden encontrar algunos *botanical drug*, son reconocidos por ser seguros, eficaces y con un etiquetado correcto. Lo anterior es válido siempre y cuando cumplan a cabalidad con lo dispuesto en 21 CFR 330 que es el apartado del *Code of Federal Regulation* que trata sobre los medicamentos mencionados y cumplan también a cabalidad con la monografía apropiada cuando sea el caso (U.S. Department of Health and Human Services. FDA, 2013).

En 1938, con la aprobación de *The Federal Food, Drug And Cosmetic Act* (the FD&C Act) se buscaba que los medicamentos fueran seguros. Entre 1938 y 1962 si un medicamento era aprobado por la FDA, se consideraba que éste era idéntico, relacionado o similar (IRS) a lo que ya había sido aprobado. En 1962, el congreso decretó que los nuevos medicamentos debían demostrar que eran seguros, pero que también debían ser eficaces. Con esta nueva decisión tomada por el congreso, se debía comprobar la efectividad de los medicamentos aprobados entre 1938 y 1962, lo que se realizó mediante una evaluación retrospectiva de efectividad realizada por 30 paneles. Cada panel se encargaba de diferentes categorías de medicamentos y de esta forma se logró la revisión de cerca de 3.400 medicamentos aprobados y cuyos resultados encontrados por cada panel fueron publicados en el *Federal Register*. La anterior operación es conocida como *The Drug Efficacy Study Implementation (DESI)* y los resultados encontrados finalmente fueron dispuestos como monografías de cada una de las diferentes categorías de medicamentos publicadas en el *Code of Federal Regulations 21 CFR parts 331-358*. Las monografías establecen las condiciones bajo las cuales un ingrediente OTC es Generalmente Reconocido como Seguro y Eficaz (GRASE) y con un etiquetado correcto, hallándose dentro de las mismas monografías las proclamas permitidas, el etiquetado y el ingrediente activo para cada clase de medicamento OTC. Los medicamentos comercializados de acuerdo a una monografía OTC son considerados seguros, eficaces y no requieren de una solicitud de comercialización para su aprobación por parte de la FDA. Los ingredientes activos son divididos en tres categorías que son (U.S. Department of Health and Human Services. FDA, 2013; U.S. Department of Health and Human Services. FDA, 2014):

Categoría I: a esta categoría pertenecen los ingredientes activos que Generalmente son Reconocido como Seguros y Eficaces (GRASE).

Categoría II: son los ingredientes activos que no son reconocidos como seguros y eficaces (no GRASE).

Categoría III: los ingredientes activos que pertenecen a esta categoría no disponen de datos suficientes para determinar si son seguros y eficaces (GRAS o GRAE)



Existen dos vías para la solicitud de comercialización de los medicamentos o los *botanical drug* que sean OTC, una vía es bajo la modalidad de *New Drug Application* NDA (Solicitud de nuevo medicamento) y la otra vía es bajo la modalidad de monografías OTC. Algunas diferencias de ambas vías son las siguientes (U.S. Department of Health and Human Services. FDA. 2013; U.S. Department of Health and Human Services. FDA, 2014):

<u><i>New Drug Application</i> (NDA)</u>	<u>Monografías OTC</u>
Requiere pre aprobación.	No requiere pre aprobación.
Son necesarios los estudios clínicos.	No es necesario estudios clínicos.
El etiquetado aprobado es único para el medicamento al cual le están solicitando la aprobación de comercialización.	El etiquetado es el mismo para todos los medicamentos similares.
Posible comercialización exclusiva	No es posible la comercialización exclusiva
Confidencialidad de la información	Proceso público (no hay confidencialidad de la información)

Se eligió trabajar la normatividad de medicamentos bajo la modalidad de *New Drug Application* NDA (Solicitud de nuevo medicamento), se sabe que esta vía es más larga y costosa porque se debe evidenciar la eficacia y seguridad con estudios clínicos controlados. Esta vía es usada cuando el medicamento botánico que se quiere registrar no cuenta con antecedentes de comercialización en Estados Unidos (nuevo medicamento), cuando las evidencias de seguridad y eficacia no garantizan la inclusión del producto en una monografía publicada según su categoría y cuando la indicación propuesta no es apropiada para el uso sin prescripción médica (venta libre) (U.S. Department of Health and Human Services. FDA, 2004).

El objetivo de la modalidad NDA es proporcionar la información suficiente que permita conocer claramente si el medicamento es eficaz y seguro para la propuesta de uso establecida y si los beneficios del medicamento superan los riesgos; también si la propuesta de etiquetado del medicamento es adecuada, si el método de fabricación y los controles para asegurar la calidad del medicamento preservan la identidad, pureza y potencia del mismo. Además, permite conocer lo sucedido durante los estudios clínicos, el comportamiento del medicamento en el cuerpo, como se fabrica, se procesa y se empaqueta el producto.

La documentación legal exigida para la vía seleccionada, incluye un formulario de solicitud proporcionado por FDA. Cuando alguno de los procesos ya sea de fabricación, envase y/o empaque sea realizado por un tercero, debe incluirse un contrato de fabricación en el cual se especifique el proceso que realizará el tercero, debe proporcionarse en la solicitud a la FDA todos los datos necesarios para contactar al

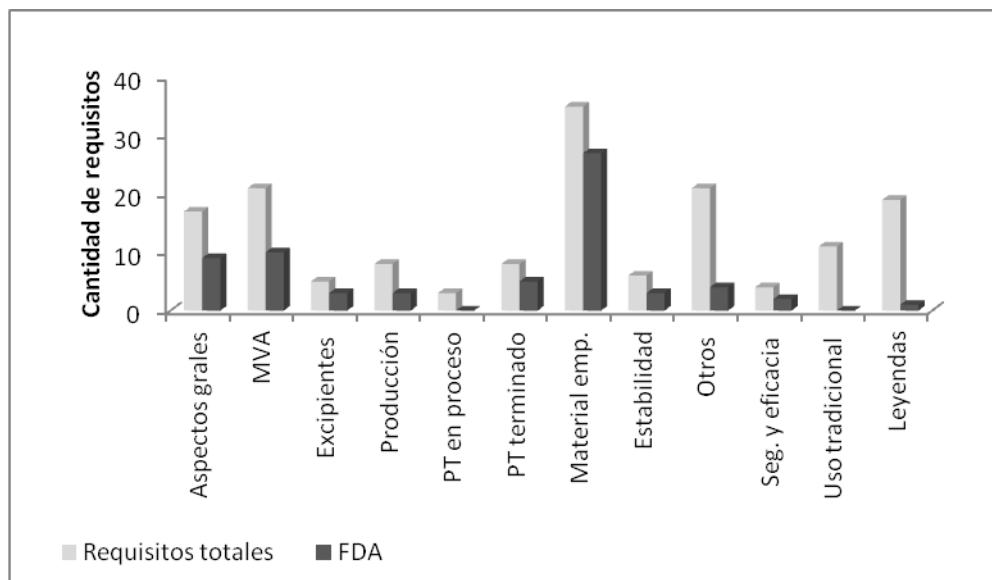
tercero. El o los involucrados en los procesos de fabricación, envase y/o empaque deben estar certificados en Buenas Prácticas Manufactura (BPM).

La regulación en este país exige el control de calidad tanto del material vegetal activo y excipientes como del producto terminado, los parámetros a evaluar y las especificaciones para cada uno de ellos pueden encontrarse en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) vigente, en caso de no estar descritas en este texto, la técnica analítica se puede realizar de acuerdo a especificaciones del fabricante o mediante reportes de trabajos investigativos y debe realizarse su respectiva validación. También se debe describir y detallar de forma completa el proceso de producción del producto fabricado.

Para demostrar el tiempo de vida útil del producto, es necesario incluir el estudio de estabilidad culminado a 12 meses de los 3 primeros lotes piloto. Debe demostrarse seguridad y eficacia del producto, anexando los resultados de los estudios preclínicos, clínicos y estudios clínicos pediátricos (cuando sea el caso).

En general, los requerimientos exigidos por Estados Unidos para la solicitud de autorización de comercialización de un *botanical drug* con respecto al total de requisitos de los países de la muestra seleccionada, se pueden observar en la figura 3-5; la cual se realizó de acuerdo a los datos presentados en la tabla 3-6 (requisitos exigidos para solicitud de registro en la muestra de países seleccionados).

**Figura 3-5** Requisitos solicitados por FDA frente a los requisitos totales solicitados por el resto de agencias regulatorias del estudio



**Aspectos generales:** Aspectos generales, **MVA:** Material Vegetal Activo, **Producción:** Proceso de producción, **PT en proceso:** Producto en proceso, **PT terminado:** Producto terminado, **Material emp.:** Material de empaque, **Otros:** Otros requerimientos, **Seg. y eficacia:** Seguridad y eficacia

La figura 3-5 muestra que la mayor cantidad de requerimientos necesarios para la solicitud de comercialización de un medicamento botánico (*botanical drug*) en Estados Unidos pertenece a los materiales de empaque, especialmente a la información que debe contener las etiquetas, en ellas se debe declarar si el producto contiene tartrazina al igual que en Brasil, pero además Estados Unidos también declara fenilalanina (aspartame) en las etiquetas de los medicamentos que contienen esta materia prima y debe llevar la leyenda que declara la cantidad en mg por unidad de dosificación de fenilalanina. La mayor información en las etiquetas corresponde a información para el consumo del medicamento.

En lo correspondiente al material vegetal activo, este país cumple con casi la mitad de los requisitos totales de la muestra de países, es el único país que solicita una descripción detallada de la estabilidad de la sustancia activa. Al igual que el resto de países de la muestra seleccionada, solicita identificación y ensayos fisicoquímicos y microbiológicos para el material vegetal activo con el fin de garantizar la identidad, potencia, calidad y pureza de éste (U.S. Department of Health and Human Services. FDA, 2013).

Estados Unidos no considera el uso tradicional dentro del marco normativo de los medicamentos botánicos. En cuanto a la seguridad y eficacia, debe adicionarse la descripción, análisis y resultados de los estudios de toxicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, estudios clínicos controlados y estudios de seguridad en la población pediátrica (cuando corresponda).

Para el producto en proceso y producto terminado, se debe recurrir a la USP y al formulario nacional, si la molécula está incluida en las monografías de estos textos oficiales.

Si la molécula a registrar cuenta con una patente, debe declararse esta información en el expediente, de acuerdo a lo solicitado en 21 CFR 214.50 (h) o aclarar si por el contrario se va a realizar petición de patente.

### **México**

En México la legislación para los medicamentos herbolarios fue establecida en 1984 (World Health Organization, 2005) con la modificación de la ley general de salud, al incluir en el Artículo 224 la definición de medicamento herbolario en este capítulo que trata sobre la clasificación de los medicamentos. Pero solo fue hasta febrero de 1998 con la creación del reglamento para insumos de la salud (RIS) sección sexta, capítulos VI (medicamentos herbolarios) y IX, título tercero (remedios herbolarios) que complementaron el concepto plasmado en la ley general de salud sobre los medicamentos herbolarios; también definen el contenido en las etiquetas para estos productos y en el título sexto capítulo III Artículo 174 dictaminan los requisitos para la

obtención de su registro. Con respecto a los remedios herbolarios, el reglamento para insumos de la salud los define y establece los requerimientos para la obtención de su registro y etiquetado (Gómez, J.R., 2009; COFEPRIS, 2012). En el año 2001 fue introducida en la legislación de herbolarios en este país la farmacopea herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos que establece los métodos analíticos y las especificaciones técnicas de las plantas y sus derivados utilizados para la fabricación de los medicamentos y remedios herbolarios. En la octava edición de la farmacopea, en el primer suplemento, la parte introductoria trata sobre las características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario, complementando con ello la información requerida por los medicamentos herbolarios para el mismo trámite en el reglamento para insumos de la salud (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2004).

En lo referente a la búsqueda sistemática, al analizar detalladamente los documentos seleccionados para el estudio, fueron extractados los requisitos para solicitud de autorización de un medicamento o remedio herbolario en ese país. Estos documentos eran enfáticos, especialmente la ley general de salud, en decir que los medicamentos estaban normados por la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión, 2014). Se realizó una búsqueda exhaustiva de la farmacopea herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos pero no se logró recuperar el documento completo; el mayor acercamiento que se tuvo a este texto fue encontrar el primer suplemento de la octava edición. Lo anterior fue posible mediante la siguiente estrategia de búsqueda:

Se indagó el motor de búsqueda [www.google.com.co](http://www.google.com.co) con el descriptor "*Requisitos técnicos para registro de medicamentos y farmacopea de los Estados Unidos de México*". Se encontró el siguiente link, el cual remitía a la página de COFEPRIS y allí se encontró publicado el primer suplemento de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, octava edición

<http://www.cofepris.gob.mx/Marco%20Juridico/Forms/AllItems.aspx?RootFolder=%2fMarco%20Juridico%2fotrosordenamientos&FolderCTID=0x01200081259C71BFC5794C8CE4C9A4> > **caractmedicamreg**

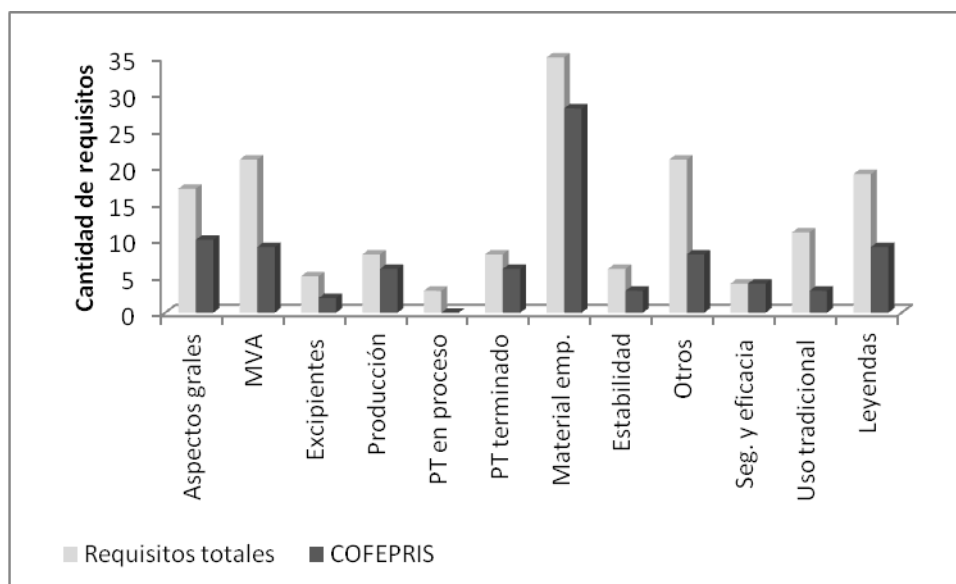
Dentro de éste documento, en el apartado No. 6 se encontraban publicadas las características técnicas que debe cumplir un medicamento herbolario para obtener el registro sanitario. Como ya ha sido mencionado, esta información sirvió de complemento a la información publicada en el documento de reglamentos para insumos de la salud. Los requisitos extractados se pueden observar en la tabla 3-6.

No se tuvo en cuenta otras opciones para obtener la farmacopea herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos completa, como por ejemplo, contactar a la agencia

regulatoria solicitando este libro oficial en medio magnético, debido a que la parte de interés del texto se encontró en una fuente confiable que fue la página web de la autoridad regulatoria COFEPRIS.

Los requerimientos para la solicitud de registro para los medicamentos y remedios herbolarios que cumple México con respecto a la totalidad de los requisitos solicitados por el resto de países de la muestra seleccionada por conveniencia se pueden ver en la figura 3-6, la cual fue elaborada con los datos expuestos en la tabla 3-7.

**Figura 3-6** Requisitos solicitados por COFEPRIS frente a los requisitos totales solicitados por el resto de agencias regulatorias del estudio



**Aspectos generales:** Aspectos generales, **MVA:** Material Vegetal Activo, **Producción:** Proceso de producción, **PT en proceso:** Producto en proceso, **PT terminado:** Producto terminado, **Material emp.:** Material de empaque, **Otros:** Otros requerimientos, **Seg. y eficacia:** Seguridad y eficacia

De acuerdo a la figura 3-6 y la tabla 3-6, la entidad que expide la autorización de comercialización en este país no es COFEPRIS sino que es la Secretaría de Salud de México, la autorización tiene vigencia de 5 años y es renovable finalizado este periodo de tiempo. Al igual que el resto de los países, exceptuando Colombia, cuenta con una farmacopea nacional, pero también cuenta con una farmacopea exclusiva para los productos herbarios; la condición de venta de los medicamentos y remedios herbolarios es por prescripción médica o de venta libre como el resto de países.

En lo referente al material vegetal activo, cumple con tan sólo 9 de los 21 requerimientos normativos para la solicitud de comercialización, entre los que se encuentran los datos tanto del fabricante como del proveedor, de igual manera que España, solicita una

descripción detallada del proceso de fabricación del material vegetal activo incluyendo los controles en proceso; ensayos fisicoquímicos y microbiológicos y técnicas analíticas utilizadas para dichos ensayos. Cuando el material vegetal está incluido en una monografía de la farmacopea de los estados unidos mexicanos, no es necesario adjuntar la técnica analítica ni la validación de la misma, solo basta referenciar la monografía en la que se halla la información.

En cuanto al material de empaque, México cumple con la mayoría de los requerimientos solicitados para la autorización de comercialización en comparación con los requisitos totales de toda la muestra de países. Se debe describir el sistema de cierre del envase, bocetos de los artes de las etiquetas y envases finales con los cuales se irá a comercializar el producto, además de que en las etiquetas debe incluirse la información referente al producto como concentración, fórmula del producto por unidad posológica, condiciones de almacenamiento y condiciones de administración del producto. Los medicamentos o remedios herbolarios sólo tendrán prospecto (inserto) cuando requiera instrucciones de aplicación, modo de empleo, instrucciones para preparación del producto, advertencias, precauciones, sobre su empleo y tiempo de uso del producto; la anterior información debe ser incluida en el prospecto debido a que por problemas de espacio no se incluyan en la etiqueta.

Para sustentar la seguridad y eficacia debe presentarse la información referente a la farmacodinamia, farmacocinética, interacciones farmacológicas, toxicidad, carcinogenicidad, genotoxicidad y mutaciones, estudios biofarmacéuticos, estudios que demuestren la eficacia en la indicación terapéutica propuesta, información sobre farmacovigilancia del producto en otros países y finalmente referencias bibliográficas internacionalmente reconocidas.

Respecto al uso tradicional, México cumple con 3 de los 11 requerimientos solicitados para la autorización de comercialización al compararse con los requisitos totales de toda la muestra de países. Se hace la salvedad que los productos de uso tradicional para este país son los remedios herbolarios, para los cuales su normatividad no especifica el tiempo que deben ser usados por la comunidad para atribuírseles su uso tradicional, dato que sí especifica Colombia, Brasil y España. La normatividad Mexicana avala la importación de remedios herbolarios de fabricación extranjera. La normatividad Colombiana indica que permite productos fitoterapéuticos tradicionales importados elaborados con plantas medicinales o asociaciones de ellas en las formas farmacéuticas aprobadas y la eficacia y seguridad se avala con el uso registrado a lo largo del tiempo y es destinado para el alivio sintomático de una enfermedad (ministerio de la protección social, Decreto 3553, 2004).

El cumplimiento de 9 de los 19 requerimientos solicitados para la autorización de comercialización con respecto a los requisitos totales de las leyendas de toda la muestra de países, coincide con del resto de ellos en cuanto a la modalidad de venta, en mantener alejado el producto de los niños y la recomendación de consultar con un especialista si los síntomas persisten. Las leyendas en las que se debe especificar el contenido de azúcar en el producto, declaración de mezclas de plantas, reporte de sospechas de reacciones adversas a COFEPRIS y aclaración de que el producto es un remedio herbolario son exclusivas para México.

### ***Brasil***

En Brasil existe un marco normativo para los medicamentos fitoterápicos, el cual tiene como finalidad regular su producción, distribución y uso (ANVISA, consolidado de normas da COFID, 2013). La condición de venta de los fitoterápicos en este país puede ser OTC o bajo prescripción (Carvalho, A.C., Santos, L.A., Silveira, D., 2009). En 1967 se dio inicio a la reglamentación de instrumentos normativos para el registro de medicamentos a base de plantas con la Ordenanza Portaria 22/67 que contenía todos los requerimientos exigidos para la solicitud de registro de fitoterápicos, pero sin entrar a detalles tan técnicos como en la actualidad, además aceptaba la polifitoterapia (asociaciones de especies de vegetales). La Portaria 06/95 imposibilitó la práctica de la polifitoterapia a no ser que fuera demostrada su seguridad, evidenciando que las reacciones adversas fueran de igual o menor grado de severidad que las de cada uno de los componentes por separado. En el año 2000, la legislación del momento era la Resolución Directoria Colegiada RDC 17/00 que adoptó los conceptos como uso tradicional e historia de uso, también modificó los requerimientos de calidad y permitió que para los productos Polifitorerapicos se presentara la solicitud de registro con los mismos requisitos que para los de una sola especie vegetal. La RDC 48 de 2004 es una revisión de la RDC 17/00 que permitió originar unas resoluciones que sirvieran de guía para referencias bibliográficas de seguridad y eficacia de fitoterápicos, en este caso la resolución es la RE No. 88 de 16/03/2004; para la realización de estudios de toxicidad preclínica, la resolución es la RE No. 90 de 16/03/2004 y para la realización de cambios, adiciones, inclusiones, notificaciones y cancelaciones posteriores al registro de productos fitoterápicos la resolución que sirve de guía es la RE No. 91 de 16/03/2004 (Netto, E.M., Shuqair, N.S.M.S.A.Q., Balbino, E.E., Carvalho, A.C.B., 2006). La RDC 14/10 es la norma vigente para medicamentos fitoterápicos actualmente, pero en Julio de 2013 fue aprobada una propuesta para el desarrollo de una nueva RDC que prevé el registro de medicamentos fitoterápicos y el registro y notificación de productos tradicionales fitoterápicos. Esta nueva RDC aún no ha sido publicada y mucho menos ha entrado en vigencia (hasta la fecha).

Adicionalmente a la búsqueda de la normatividad, se realizó la búsqueda de la farmacopea brasilera para verificar si contenía información referente a la solicitud de registro para medicamentos fitoterápicos.

La búsqueda de la farmacopea se realizó en la página web de ANVISA, la cual contiene un link que re direcciona directamente hacia la farmacopea:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> > *Farmacopéia Brasileira* > *Farmacopéias Virtuais* > **5ª Edição**

También se buscó el formulario fitoterápico nacional, así:

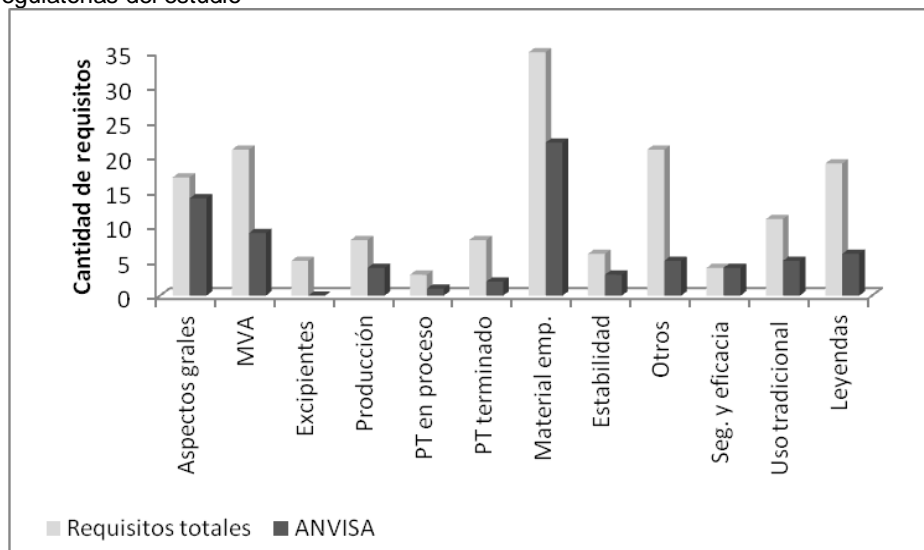
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> > *Farmacopéia Brasileira* > Formulario Fitoterápico Nacional > **Acesse o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**

Al realizarse un escaneo exhaustivo de la farmacopea brasilera, se comprobó que no contenía información referente a la solicitud de registro sanitario para medicamentos fitoterápicos, pero todo lo contrario sucedió con en el documento normativo *Consolidado de Normas da COFID*, el cual es una especie de compendio de toda la normatividad que rige a los medicamentos fitoterápicos y dentro de él se hallaron las normas, textos orientativos, resoluciones, decretos y leyes vigentes para este tipo de medicamentos. Los requisitos para solicitud de registro fueron extractados de la Resolución RDC No. 14, de 31 marzo de 2010 disposiciones sobre el registro de medicamentos fitoterápicos (ver tabla 3-6). La información anterior fue complementada con los siguientes documentos que también se encontraron dentro del *Consolidado de normas da COFID*: orientaciones sobre tradicionalidad y uso, resolución RE-No.1 de 29 de julio de 2005 guía para la realización de estudios de estabilidad y resolución RDC No. 47 de 8 de septiembre de 2009 que establece reglas para elaboración, armonización, actualización, publicación y disposición de insertos de medicamentos para pacientes y profesionales de la salud.

La figura 3-7 y tabla 3-6 muestra en forma gráfica la cantidad de requisitos solicitados por parte de ANVISA para solicitud de autorización de comercialización de los medicamentos fitoterápicos y los medicamentos fitoterápicos tradicionales en Brasil; esta figura fue elaborada con los datos expuestos en la tabla 3-7.



**Figura 3-7** Requisitos solicitados por ANVISA frente a los requisitos totales solicitados por el resto de agencias regulatorias del estudio



**Aspectos generales:** Aspectos generales, **MVA:** Material Vegetal Activo, **Producción:** Proceso de producción, **PT en proceso:** Producto en proceso, **PT terminado:** Producto terminado, **Material emp.:** Material de empaque, **Otros:** Otros requerimientos, **Seg. y eficacia:** Seguridad y eficacia

En general, el expediente para la solicitud de autorización de comercialización de los medicamentos fitoterápicos y los medicamentos fitoterápicos tradicionales en Brasil está compuesto por las siguientes partes: una sección documental, un informe técnico, un informe de producción y control de calidad y por último un informe de seguridad y eficacia.

Brasil al igual que Colombia y España cuenta con un listado compuesto por 66 plantas seleccionadas con base a su uso tradicional. Este listado es muy parecido al vademécum en Colombia incluyendo ítems como las partes de la planta utilizada, usos aprobados, contraindicaciones, formas de preparación y el nombre científico y común, tal como se puede ver en la resolución directorial colegiada RDC No. 10 de 2010 (ANVISA, RDC No. 10, 2010); el vademécum colombiano fue adoptado por INVIMA como una referencia obligatoria para la expedición del registro sanitario de productos fitoterapéuticos tradicionales (Ministerio de la Protección Social, 2008) y se puede apreciar que las especies incluidas en él no difieren de las incluidas en el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos; también se nota una pobre información etnofarmacológica, la cual es el pilar fundamental para la inclusión o no inclusión de una especie en dicho vademécum (Ministerio de la Protección Social, Decreto 2266, 2004). En cuanto al uso tradicional en Brasil, el tiempo que permite comprobar la seguridad de utilización de los medicamentos fitoterápicos tradicionales es de mínimo 20 años sustentados mediante estudios etnofarmacológicos, en Colombia este tiempo es mínimo

40 años y es sustentado por revisiones documentales etnofarmacológicas, por referencias documentales de uso histórico y el país o región donde han tenido experiencia con la especie y la variedad (Ministerio de la Protección Social, Decreto 2266, 2004).

Para el material vegetal activo, en la figura 3-7 se observa un cumplimiento de 9 de 21 requerimientos solicitados para la autorización de comercialización con respecto a los requisitos totales de los cinco países, en los que principalmente solicitan pruebas de identificación, ensayos fisicoquímicos y microbiológicos del material vegetal; por ejemplo pruebas de pureza e identidad como cenizas totales, materia extraña, metales pesados. Estas pruebas también son solicitadas por Colombia, México y España logrando una coincidencia entre estos países.

A diferencia de los cuatro países restantes, en Brasil, el interesado en adquirir la autorización para la comercialización de un medicamento fitoterápico o medicamento fitoterápico tradicional y en general para todos los medicamentos, debe notificar a ANVISA la producción de 3 lotes piloto para que esta entidad regulatoria puede evaluar de manera más detallada las características de calidad de los productos, ensayos biofarmacocinéticos (cuando corresponda) y en general, las características fundamentales de un producto antes de permitir la comercialización y el consumo en el país. Este proceso solo aplica para los productos de fabricación nacional. Una vez aprobada esta notificación por parte de ANVISA, el petitionario debe proceder a enviar el expediente con una copia del protocolo de notificación de los lotes piloto.

En cuanto a la seguridad y eficacia para medicamento fitoterápico o medicamento fitoterápico tradicional se puede comprobar mediante ensayos clínicos, tradicionalidad de uso, inclusión en la lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado o mediante un sistema de puntuación en la literatura científica que consiste en obtener como mínimo 6 puntos en el listado de referencias bibliográficas para evaluación de seguridad y eficacia de medicamentos fitoterápicos. La escala de puntuación es la siguiente:

- 3 puntos para cada inclusión en los trabajos relacionados en el grupo A
- 2 puntos para cada inclusión en los trabajos relacionados en el grupo B
- 1 punto para cada inclusión en los trabajos relacionados en el grupo C
- Medio punto para cada inclusión en publicaciones técnico-científicas indexadas nacional y/o internacional que contenga la información relacionada con la seguridad en el uso para las indicaciones propuestas (ANVISA, RDC No.14., 2010)

A el grupo A pertenecen monografías de plantas medicinales realizadas por organizaciones reconocidas a nivel mundial como WHO, *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOP), *American Herbal Pharmacopoea*.

En el grupo B se encuentra guías y trabajos científicos de carácter nacional y/o internacional.

En el grupo C se encuentra trabajos científicos de carácter nacional y/o internacional. (ANVISA, Instrucción Normativa No. 5, 2010)

Esta forma tan rigurosa y estructurada para evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos es exclusiva para Brasil.

### ***España***

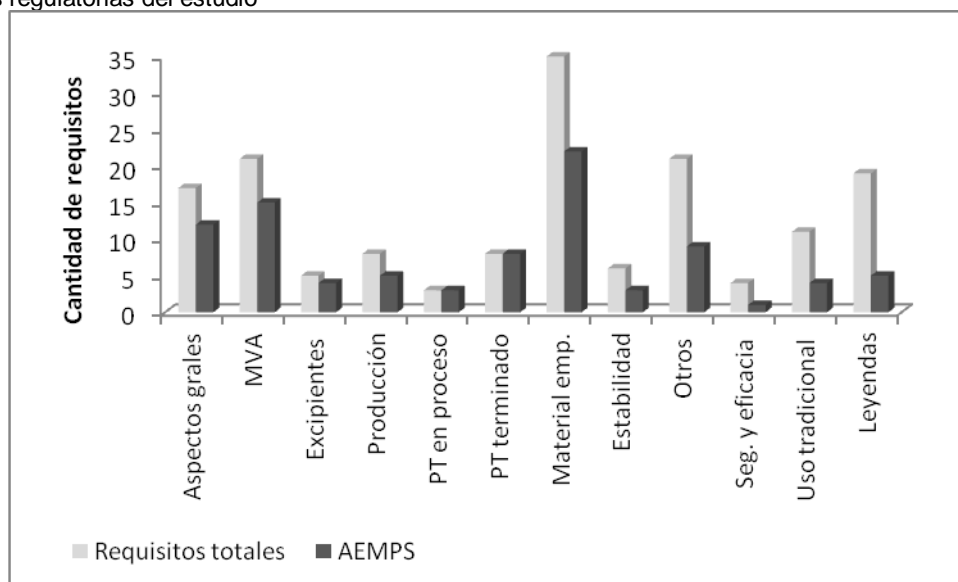
En España la normatividad de los medicamentos a base de plantas y los medicamentos tradicionales a base de plantas se encuentra enmarcada dentro del real decreto 1345/2007 el cual regula los procedimientos de autorización, registro y las condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (AEMPS, 2011). El inicio de la legislación de plantas medicinales en España se debe principalmente a la orden ministerial de 3 de Octubre de 1973 que establecía el registro para preparados a base de especies vegetales medicinales, esta orden también confirmaba que las plantas medicinales no sólo eran productos farmacéuticos, sino que encajaban perfectamente como medicamentos y en su anexo mencionaba las especies vegetales tradicionalmente consideradas como medicinales aprobadas para la elaboración de los medicamentos a base de plantas medicinales (AEMPS, 1973), pero esta orden ministerial quedó derogada al igual que el real decreto 767/1993 sobre evaluación autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas de uso humano fabricadas industrialmente; real decreto 2236/1993 que regulaba el etiquetado y prospecto de medicamentos de uso humano (AEMPS, 1993); real decreto 288/1991 que regulaba los medicamentos inmunológicos de uso humano (AEMPS, 1991); real decreto 478/1993 que regulaba medicamentos derivados de la sangre y plasma humano (agencia estatal Boletín Oficial del Estado, 1993); 479/1993 regulaba medicamentos radiofármacos de uso humano (AEMPS, 1993); real decreto 2730/1981 trataba sobre las características y registro de especialidades farmacéuticas publicitarias (AEMPS, 1981). El real decreto 1345/2007 adopta la directiva 2004/27/CE, la cual es una norma perteneciente al reconocimiento mutuo y que modificó la directiva 2001/83/CE que establecía un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. La adopción de la directiva 2004/27/CE se realizó con el fin de mejorar el proceso de autorización de medicamentos y poder facilitar este proceso entre los estados miembros, ya que, fue necesaria la revisión del procedimiento de autorización nacional español y el de reconocimiento mutuo (AEMPS, 2011). El real decreto 1091/2010 modificó al real decreto 1345/2007 en los artículos 4, 30, 62, 63, 64, 65, 66 y agregó el artículo 63 bis y el 66 bis con el fin de unificar los procedimientos de modificación de las autorizaciones de

comercialización de medicamentos para eliminar diferencias en la legislación nacional española y así poder estar acorde con la legislación comunitaria (AEMPS, 2010).

Los requisitos para solicitud de registro de los medicamentos a base de plantas y de medicamentos tradicionales a base de plantas fueron hallados en el real decreto 1345 / 2007 y se tuvo en cuenta las modificaciones realizadas a éste por parte del real decreto 1091/2010 y 686/2013.

La figura 3-8 y la tabla 3-6 muestra en forma gráfica los requisitos solicitados por parte de España para la autorización de comercialización de los medicamentos a base de plantas y medicamentos tradicionales a base de plantas; esta figura fue elaborada con los datos expuestos en la tabla 3-7.

**Figura 3-8** Requisitos solicitados por AEMPS frente a los requisitos totales solicitados por el resto de agencias regulatorias del estudio



**Aspectos generales:** Aspectos generales, **MVA:** Material Vegetal Activo, **Producción:** Proceso de producción, **PT en proceso:** Producto en proceso, **PT terminado:** Producto terminado, **Material emp.:** Material de empaque, **Otros:** Otros requerimientos, **Seg. y eficacia:** Seguridad y eficacia

Con respecto a los aspectos generales hallados en la normatividad, se observó que España al igual que México y Estados Unidos no cuenta con una normatividad propia para los medicamentos a base de plantas y medicamentos tradicionales a base de plantas, la normatividad que aplica para estos productos es la misma que para los medicamentos de síntesis; la autoridad regulatoria que otorga la autorización de comercialización es la AEMPS, debido a que la normatividad para este país se encuentra armonizada con el resto de la Unión Europea, existen varios tipos de autorización de comercialización que son:

- Procedimiento por reconocimiento mutuo: es utilizado para realizar la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento en más de un estado miembro de la Unión Europea, cuando dicho medicamento ya fue evaluado y autorizado en alguno de los estados miembros (AEMPS, 2011).
- Procedimiento descentralizado: es el procedimiento establecido para realizar la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento en más de un estado miembro cuando dicho medicamento no tenga una autorización en ninguno de los estados miembros de la Unión Europea (AEMPS, 2011).
- Procedimiento nacional: es el procedimiento mediante el cual se realiza la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento solamente en un estado miembro y la autorización es aprobada por la autoridad competente de ese país, por lo tanto no se puede solicitar la autorización de comercialización de dicho medicamento en otro estado miembro bajo el mismo solicitante (Kekare, A., Pc, J., Janodia, M., Bhat, K., Karande, S., Udupa, N. 2013).

La solicitud de autorización de comercialización que se trata en el real decreto 1345 / 2007 es el procedimiento de reconocimiento mutuo.

El expediente técnico está compuesto por cinco módulos que son (AEMPS, 2011):

Módulo I: datos administrativos específicos para la comunidad europea

Módulo II: resúmenes de calidad, clínicos y no clínicos

Módulo III: información química, farmacéutica y biológica

Módulo IV: informes no clínicos

Módulo V: informes de estudio clínico

En lo referente al uso tradicional, el periodo de uso terapéutico para sustentar la seguridad de los medicamentos tradicionales a base de plantas es mínimo 30 años, de los cuales al menos 15 años haya sido utilizado en la Unión Europea. Este tipo de medicamentos son para uso sin control médico (venta libre) con la finalidad de diagnóstico, prescripción o seguimiento de un tratamiento; a diferencia de los productos fitoterapéuticos tradicionales en Colombia, cuyo uso es para el alivio de las manifestaciones sintomáticas de una enfermedad (ministerio de la protección social, Decreto 2266, 2004). Este tipo de productos pueden contener en su formulación vitaminas o minerales, pero la acción de estos compuestos debe ser secundaria a las indicaciones terapéuticas autorizadas para la sustancia activa vegetal; contradictoriamente a España, Colombia también acepta combinaciones en la formulación de los fitoterapéuticos pero solamente de material vegetal que tengan una misma actividad terapéutica con el fin de sinergizar la actividad de interés, pero no acepta combinaciones con sustancias aisladas y químicamente definidas (ministerio de la protección social, Decreto 2266, 2004). La seguridad y eficacia de los medicamentos

tradicionales a base de plantas en España al igual que en Brasil, México y Colombia puede demostrarse mediante referencias bibliográficas, pero además con informes de expertos que demuestren el uso como mínimo por 30 años de los cuales haya sido comercializado en la unión europea, documentación bibliográfica, acompañada de informe de experto avalando la seguridad del medicamento; Las monografías comunitarias elaboradas por el comité de medicamentos de plantas de la Agencia Europea del Medicamento, pueden servir de referencia para acreditar el uso tradicional (AEMPS, 2011).

En los requerimientos referentes al material vegetal activo de los medicamentos a base de plantas, el cumplimiento de España es de 15 de 21 requerimientos totales exigidos por los cinco países. Es el único país que solicita la procedencia geográfica de la planta y el proceso de pos cosecha, pero de la misma manera que Brasil, también debe documentar las condiciones de cosecha, además España, México y Estados Unidos solicitan la información de fabricante y proveedor con el fin de tener trazabilidad y un control de responsabilidad de cada uno de ellos. La descripción del proceso de fabricación del material vegetal incluye disolventes y reactivos utilizados, las fases de purificación y estandarización de la sustancia vegetal y los controles en proceso.

España, así mismo que Brasil requiere el certificado de control de transmisibilidad de Encefalopatía Espongiforme (EET) de los materiales de origen animal utilizados para la fabricación del medicamento. Análogamente a Colombia, solicita la fórmula del lote estándar de fabricación, la fórmula cualicuantitativa y la descripción del proceso de fabricación; requerimientos que coinciden para los cinco países.

España de forma obligatoria solicita la ficha técnica y el prospecto del producto, ambos documentos son para publicar en el Centro de Información on line de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) al que todas las personas tienen acceso. Esta base de datos es amigable para realizar las búsquedas bien sea por el nombre del medicamento, nombre de principio activo, o si se tiene mayor información, se puede realizar la búsqueda por código ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*), código nacional (Número de autorización de comercialización) o por el nombre del laboratorio titular del producto. La ficha técnica es el documento aprobado por AEMPS que contiene las condiciones de uso aprobadas y la información científica para ser consultada por los profesionales sanitarios; el prospecto a parte que es incluido en el envase secundario del medicamento, puede consultarse también en el Centro de Información on line de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) y especifica la información de uso del medicamento como en la ficha técnica, pero como debe estar dirigida al paciente o usuario tiene que estar redactado con palabras entendibles para todas las personas.

En cuanto a las leyendas que deben especificar las etiquetas, coincide con Colombia, Brasil y México en mantener el producto alejado de los niños, aclarar las condiciones de

dispensación y similar a Brasil ambos países coinciden en la leyenda que informa que el medicamento fue registrado con base a su uso tradicional.

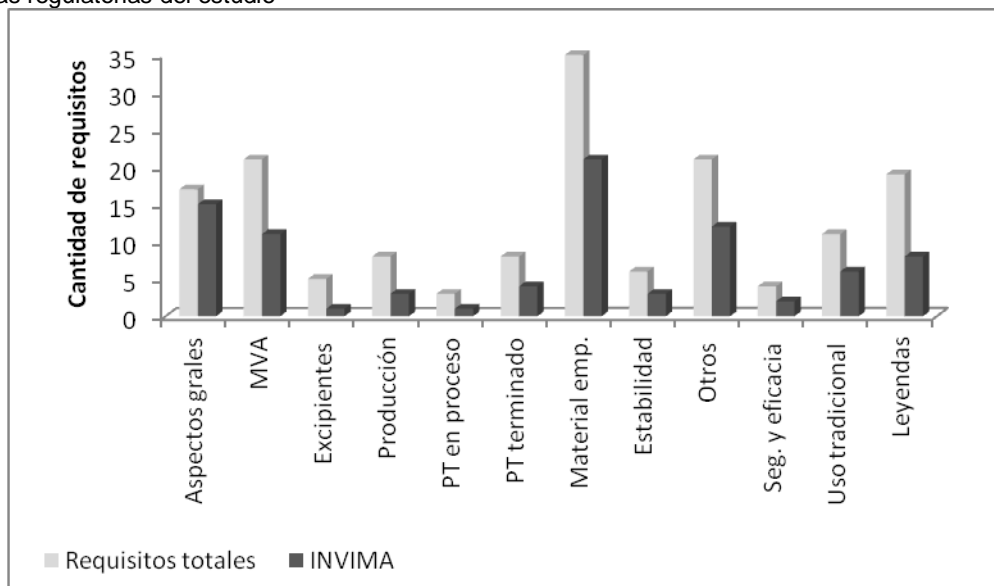
### **Colombia**

En Colombia el decreto 677 de 1995 (por el cual se reglamenta el régimen de registros y licencias, el control de calidad y el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos y otros productos farmacéuticos) fue la base principal sobre la que se construye el marco normativo relacionado con el régimen de registros y licencias de los diferentes productos farmacéuticos, incluyendo también a los productos naturales y aunque no estuviera explícito, se dejaba entender que eran tratados como medicamentos. Fue entonces el decreto 337 de 1998 quien aclaró que dentro de los productos naturales, las preparaciones farmacéuticas con base en recursos naturales eran medicamentos (Ministerio de Salud de Colombia, 1998). Posteriormente el decreto 2266 de 2004 entró en vigencia desde esa fecha y derogó los decretos anteriores exclusivamente en todo lo relacionado con los productos naturales y denominó a las preparaciones medicinales con base en recursos naturales como “productos fitoterapéuticos”, dejando a esta clase de productos en un estatus intermedio, ya que, la definición técnica que le dan a este concepto no especifica literalmente que sean catalogados como medicamentos; caso contrario a lo establecido por el decreto 337/1998 que sí fue enfático en aclarar esta posición y los sometió bajo la reglamentación establecida para los medicamentos, tal como fue mencionado con anterioridad, este decreto quedó derogado por el decreto 2266/2004.

El decreto 2266 de 2004 entró a darle mayor énfasis a la evaluación farmacéutica de los productos fitoterapéuticos, hecho que fortaleció su régimen de registros, vigilancia y control independizándose de la normatividad de medicamentos sintéticos. Adicionalmente, este decreto dio origen a los productos fitoterapéuticos tradicionales. El decreto 3553 de 2004 modifica los artículos 3°, 4°, 6°, 8°, 13, 15, 16, 26, 28, 35, 39, 43, 44, 45, del decreto 2266 de 2004 y clasificó los productos fitoterapéuticos en: preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales, producto fitoterapéutico tradicional, producto fitoterapéutico de uso tradicional importado. Hasta la actualidad estos decretos son el marco legal de los productos fitoterapéuticos en Colombia (Guevara, H.A, Luengas, P.E, Garavito, G., 2010; ministerio de la protección social, decreto 3553, 2004).

La figura 3-9 y la tabla 3-6 muestran los requisitos por parte de Colombia para solicitud de autorización de comercialización de los productos fitoterapéuticos y fitoterapéuticos tradicionales; esta figura fue elaborada con los datos expuestos en la tabla 3-7.

**Figura 3-9** Requisitos solicitados por INVIMA frente a los requisitos totales solicitados por el resto de agencias regulatorias del estudio



**Aspectos generales:** Aspectos generales, **MVA:** Material Vegetal Activo, **Producción:** Proceso de producción, **PT en proceso:** Producto en proceso, **PT terminado:** Producto terminado, **Material emp.:** Material de empaque, **Otros:** Otros requerimientos, **Seg. y eficacia:** Seguridad y eficacia

Este país exige una buena parte de los requisitos necesarios para la solicitud de autorización de comercialización con relación a la sumatoria total de los requisitos exigidos por las cinco agencias regulatorias de la muestra de países. En cuanto a los aspectos generales en la normatividad como se puede apreciar en la figura 3-9 y la tabla 3-6, cuenta con una normatividad exclusiva para los productos fitoterapéuticos y fitoterapéuticos tradicionales. No cuenta con una farmacopea nacional, pero se puede tener de referente las farmacopeas internacionales como la USP, BP y textos de referencia oficialmente aceptados. Junto con Brasil y España cuentan con un listado de plantas medicinales aprobadas con fines terapéuticos, el cual incluye 144 especies; además cuenta con un vademécum propio en el que avala los usos tradicionales de las especies colombianas destinadas para tal fin y en el que se incluye nombre científico, nombre común, la parte utilizada de la planta, los principales constituyentes, la actividad farmacológica, indicaciones, posología, contraindicaciones, precauciones, interacciones con otros medicamentos, toxicidad y las formas farmacéuticas.

El INVIMA cuenta con una comisión revisora como órgano consultor encargado de estudiar y conceptuar sobre aspectos científicos y tecnológicos de productos naturales y demás productos sanitarios, también de aprobar y actualizar el Vademécum de Plantas Medicinales Colombiano, de la misma forma que el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos (INVIMA, 2006; INVIMA, 2014).



El expediente de registro está compuesto por la siguiente información:

Documentación legal; documentación farmacéutica; documentación para la evaluación e inclusión en el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos, del material de la planta medicinal utilizada para la elaboración de las preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales no incluidas en dicho listado (ministerio de la protección social, Decreto 2266, 2004).

La documentación legal es la parte del expediente donde se encuentran documentos tales como la solicitud a la agencia regulatoria del tipo de trámite que se va a realizar y la cual tiene un formato diferente para cada ente regulador; prueba de constitución, existencia y representación legal de la entidad peticionaria, este requisito no lo solicitan los demás países; contrato de fabricación en el caso que el producto sea fabricado por un tercero, en el que se especifique los procesos que realizará, Estados Unidos también solicita especificar las etapas realizadas por terceros en la fabricación del producto; constancia de pago por derechos de expedición del registro, solicitada de igual forma en el resto de países.

Respecto al material vegetal activo, algunos de los requerimientos que deben cumplir todos los cinco países son: nombre científico de la planta, ensayos fisicoquímicos y microbiológicos del material vegetal activo para evitar falsificaciones, alteraciones y de esta forma asegurar su identidad. En Colombia, Brasil y España, se debe especificar la parte de la planta utilizada, características microscópicas, macroscópicas y organolépticas con la finalidad de comprobar la autenticidad de la planta medicinal.

A diferencia del resto de países, requiere certificar la inscripción y clasificación botánica de la planta medicinal realizada en uno de los herbarios oficialmente reconocido por INVIMA, al momento de la fabricación del producto, debe elaborarse solamente con la variedad aprobada por la entidad regulatoria y certificada por los herbarios oficialmente reconocidos.

Los excipientes deben ser declarados y analizados de acuerdo a las farmacopeas de referencia. Al igual que el resto de países debe especificar la fórmula cualicuantitativa del producto, debe describir de forma detallada el proceso de fabricación del mismo y de la misma forma que España, debe especificar la fórmula del lote estándar para fabricación, los 3 últimos requisitos se ven reflejados en la figura 3-9 en proceso de producción .

La normatividad colombiana no solicita la validación del proceso de producción del producto terminado, por el contrario México y España si lo solicitan, los últimos dos países cuentan con una normatividad que exige un control riguroso sobre esta etapa de producción con el fin de mejorar la calidad y asegurar el cumplimiento de las características y especificaciones de calidad predeterminadas.

Colombia, EEUU, España y México coinciden en solicitar la información del fabricante del producto terminado, ensayos fisicoquímicos y microbiológicos de éste, técnica analítica y validación de la técnica con la cual se le comprobó la calidad al producto terminado. La normatividad no solicita literalmente las especificaciones del producto terminado como si lo hace México y España, pero implícitamente deben ser descritas, para que el evaluador pueda verificar que el certificado analítico de control de calidad del producto terminado se encuentra dentro de especificaciones.

En cuanto al material de empaque y las leyendas que deben contener las etiquetas, la figura 3-9 muestra que de los requisitos totales de ambos parámetros (Material de empaque: 35 y Leyendas: 19) Colombia exige casi la mitad de estos requerimientos (Material de empaque: 21 y Leyendas: 8), así pues, 12 de 21 requerimientos que solicita en lo referente al material de empaque son coincidentes entre los cinco países, encontrándose entre ellos información del producto como nombre, fecha de vencimiento, información del fabricante y titular del registro, forma farmacéutica y también se encuentra información sobre el uso del producto como las advertencias, precauciones y la vía de administración; los 9 requerimientos restantes de los 21 que cumple Colombia para este apartado es información referente al uso del producto que coincide para Brasil, México y España como condiciones de almacenamiento, población a la que está dirigida el producto y contenido neto del envase. Colombia coincide con los últimos tres países mencionados en el envío de bocetos del material de empaque y etiquetas. En cuanto a las leyendas, nuevamente concuerdan en mantener el producto alejado de los niños y especificar la modalidad de venta del producto. Entre las leyendas exclusivas para Colombia, se encuentran las advertencias sobre su uso y la supervisión médica. Las leyendas exclusivas de los productos fitoterapéuticos tradicionales son la prohibición del uso de estos productos en la población de mujeres en embarazo y niños menores de 12 años y la advertencia de prohibición de la suspensión del tratamiento sugerido por el médico para la enfermedad en la que el producto fitoterapéutico tradicional tiene el uso aprobado. Lo anterior se debe a que el uso de estos productos es para el tratamiento de las manifestaciones sintomáticas y no para el tratamiento curativo de la enfermedad.

INVIMA solicita los estudios de estabilidad realizados al producto con el fin de sustentar su vida útil y condiciones de almacenamiento, para tal efecto requiere de manera similar que Estados Unidos, Brasil y México estudios de estabilidad acelerada (a corto plazo) culminados con acompañamiento de la estabilidad a largo plazo, o en su defecto, la estabilidad a largo plazo con un tiempo de 24 meses. El estudio de estabilidad en Estados Unidos, Brasil y México se realiza con 3 lotes, para Colombia se puede realizar con una cantidad mínima de 2 lotes.

Colombia solicita un resumen de la información farmacológica en el que se incluya la dosis y frecuencia de administración, el uso terapéutico o tradicional, contraindicaciones,

efectos secundarios y advertencias. Este resumen como tal no lo solicitan los demás países.

Finalmente, el uso tradicional de los productos fitoterapéuticos en Colombia debe ser como mínimo de 40 años (tiempo que supera al del uso de estos productos en Brasil y España). México y Colombia prohíben el uso de sustancias psicotrópicas o estupefacientes en su formulación y la combinación del material vegetal con sustancias aisladas y definidas químicamente; se prohíbe el uso en su formulación de componentes activos del material vegetal que han sido purificados, Brasil y España adoptan también esta prohibición. No obstante, la normatividad para los fitoterapéuticos tradicionales en Colombia sí acepta asociaciones entre materiales vegetales, sólo si tienen el mismo uso y pueda inferirse un efecto sinérgico o simplemente complementario; España también acepta asociaciones para los medicamentos tradicionales a base de plantas como son las asociaciones de sustancias vegetales, preparados vegetales o combinaciones de ambos siempre y cuando su uso no sea nocivo y que la eficacia de la asociación/combinación se deduzca del uso y la experiencia de larga tradición.

Colombia coincide con los demás países en que estos productos no pueden estar dispuestos en formas farmacéuticas estériles especialmente inyectables y oftálmicos. Para que estos productos sean considerados de uso tradicional, deben estar fabricados con la especie vegetal reportada en el vademécum de Plantas Medicinales Colombiano, deben tener una revisión bibliográfica que establezca el tiempo de uso, la población, el uso, la dosis y la forma de preparación, debe documentarse su uso en otro país u otra región en los cuales haya sido utilizada la misma especie y variedad, bibliográficamente no debe tener antecedentes de toxicidad. Si la seguridad y eficacia no se encuentran bien documentadas se debe proceder a realizar estudios toxicológicos, farmacológicos y clínicos para comprobar su inocuidad (ministerio de la protección social, Decreto 2266, 2004).

## 4. Conclusiones y recomendaciones

### 4.1 Conclusiones

Según trabajos previos, García, M., Cañigüeral, S., Gupta, M., (2004) muestran claramente la heterogeneidad de las definiciones dadas por los diferentes países y por la OMS acerca del objeto de regulación, materia prima y principio activo; con el presente trabajo se pudo analizar y confirmar que aunque se han actualizado las diferentes reglamentaciones normativas, aún siguen existiendo tanto las diferencias terminológicas como la heterogeneidad en los requerimientos normativos para la solicitud de autorización de comercialización de los productos herbales medicinales. Por otra parte, es importante señalar que las autoridades reguladoras con las últimas revisiones de las normatividades referentes al tema discutido y según lo presentado por García, M., Cañigüeral, S., Gupta, M., (2004) y por Vidal, M., (2003) han disminuido un poco el vacío legal existente en las normatividades sobre los productos herbales medicinales garantizando el cumplimiento de estándares mínimos de calidad, seguridad y eficacia para estos productos.

La revisión exhaustiva y la extracción de los requerimientos permitieron encontrar que las exigencias para la solicitud de autorización de comercialización de los productos medicinales elaborados a partir de material vegetal en Colombia no es tan dispersa comparado con las exigencias solicitadas por las demás agencias regulatorias, no obstante, se pudo identificar claramente que no hay un control riguroso sobre el material vegetal activo, dejando perder trazabilidad y control sobre cada etapa o responsable de cada proceso como lo es el fabricante y el proveedor del material vegetal activo utilizado en la elaboración del producto final.

Los requerimientos de seguridad y eficacia solicitados por la normatividad colombiana no son suficientes para ahondar el tema de manera tan rigurosa como lo hace por ejemplo Estados Unidos que exige de forma clara y específica para los productos medicinales elaborados a partir de material vegetal información sobre farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad, interacciones, resultados de los estudios preclínicos y clínicos. El nivel de exigencia se debe a que en Estados Unidos este tipo de productos se encuentran dentro de la clasificación de medicamentos de síntesis y por lo tanto se rigen normativamente bajo la misma rigurosidad que para ellos, mientras que la normatividad colombiana literalmente no los enmarca dentro del estatus de medicamentos, pues tienen un estatus intermedio, el cual no lo aclara la legislación.

Estados Unidos fue el único de los países incluidos en el estudio que dentro del marco normativo de los medicamentos botánicos no considera el uso tradicional de los mismos.

México es el único país que cuenta con una farmacopea exclusiva para plantas y sus derivados con los cuales se elaboran los productos herbolarios, hecho que resalta la evolución en materia regulatoria, porque tiene en cuenta la diversidad terapéutica con la inclusión de flora medicinal y contribuye al mejoramiento de la calidad y uso racional de la misma.

Colombia es el único país con respecto a los países incluidos en la muestra que cuenta con un vademécum en el que avala los usos tradicionales de las especies destinadas para tal fin, además de ser una referencia obligatoria para la expedición del registro sanitario de los mismos. Este documento técnico ayuda a la utilización segura y eficaz de las especies vegetales incluidas en él, es decir, especies utilizadas para el aprovechamiento de la flora nacional

## 4.2 Recomendaciones

Ampliar la investigación con una encuesta a expertos, debido a que se tiene conocimiento que hay algunos requisitos exigidos por los entes reguladores que no se encuentran incluidos en la normatividad divulgada y cuando el ente evalúa el expediente, esta falta de información se ve reflejada en solicitud de información complementaria o correcciones de la información enviadas por parte de ellos, retrasando así el proceso de solicitud de registro.

Debido a la popularidad y el elevado consumo de los medicamentos elaborados con sustancias activas vegetales, se debería estudiar la regulación sobre promoción y publicidad de estos productos y de esta manera podría contribuirse a disminuir la automedicación y generar conciencia que por ser productos de origen vegetal no están exentos de reacciones adversas e interacciones bien sea con medicamentos o algunos alimentos.

Se debería recopilar toda la información del vademécum colombiano de plantas medicinales y del listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos, actualizarla, complementarla con la inclusión de mas especies vegetales, adicionarle la parte analítica para el control de calidad de las mismas y disponer este material bibliográfico en forma de farmacopea de plantas medicinales con monografías bien estructuradas, tal cual como México que tiene su propia farmacopea herbolaria; ya que para Colombia esta información es una referencia de obligatoriedad para la expedición del registro sanitario de productos fitoterapéuticos por parte de INVIMA, con el fin de contribuir con una unificación de información y de criterios técnicos que ayudan a mejorar la calidad de los productos fitoterapéuticos y fitoterapéuticos tradicionales, también ayuda a agilizar el trámite de registro tanto para la autoridad regulatoria como para el interesado.

Finalmente, las autoridades regulatorias deben prestar especial atención al tratar de adaptar algunas exigencias mayores existentes en otros países a la normatividad local, lo que puede afectar el cumplimiento a cabalidad por parte de la industria de los requerimientos normativos, además de que puede afectarse la comercialización y el uso de nuevas especies a registrar, desaprovechando de esta forma la riqueza de flora y por ende la oportunidad de expansión del mercado y el aumento de la economía de un país

## 5. Bibliografía

ABATE, M.A, HILDEBRAND, J.R. (2005). En “Remington: The science and practice of the pharmacy”, Ed. por Troy D., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, ed.2, p. 74-86

AEMPS. (1973). Orden de 3 de octubre de 1973, por la que se establece el registro para preparados a base de especies vegetales medicinales. España.

AEMPS. (1981). Real Decreto 2730/1981 de 19 de Octubre, sobre características y registro de especialidades farmacéuticas publicitarias. España

AEMPS. (1991). Real Decreto 288/1991 de 8 de Marzo. Por el que se regulan los medicamentos inmunológicos de uso humano. España

AEMPS. (1993). Real Decreto 2236/1993 de 17 de Diciembre. Por el que se regula el etiquetado y prospecto de los medicamentos de uso humano. España

AEMPS. (1993). Real Decreto 479/1993 de 17 de 2 de Abril. Por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano. España

AEMPS. (2010). Real Decreto 1091/2010 de 3 de Septiembre. Por el que se modifica el Real decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, y el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente. España.

AEMPS. (2011). Real Decreto 1345/2007 de 11 de Octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. España.

AEMPS. (2013). Presentación de la AEMPS ¿Quiénes somos? URL: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/presentacion/home.htm>, fecha de consulta: Mayo 2014.

AEMPS. (2014). Medicamentos ilegales. URL:<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medIlegales/home.htm>, fecha de consulta: Mayo 2014.

AGENCIA ESTATAL BOLETIN OFICIAL DEL ESTADO. (1993). Real Decreto 478/1993 de 2 de Abril, por el que se regulan los medicamentos derivados de la sangre y plasma humano. España

ANVISA. (2010). Instrucción Normativa No. 5 de 31 de Marzo de 2010. Brasília

ANVISA. (2010). RDC No. 10. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Brasília

ANVISA. (2010). Resolución de Directoria Colegiada – RDC No. 14 de 31 de Marzo de 2010. Disposición sobre el registro de Medicamentos fitoterápicos. Brasília.

ANVISA. (2012). Agência. URL: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agencia!/ut/p/c5/04\\_SB8K8xLLM9MSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B\\_A3cPQ6B8JE55A38jYnQb4ACOBgR0e-IHZSbl6pUn5-oZ6JmaGhoYWIgaGpoYm5pamumHg7yC32kgeTyW-3nk56bqF-SGRIQGB6QDAESGAa!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/agencia/publicacao+agencia/a+agencia](http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agencia!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_A3cPQ6B8JE55A38jYnQb4ACOBgR0e-IHZSbl6pUn5-oZ6JmaGhoYWIgaGpoYm5pamumHg7yC32kgeTyW-3nk56bqF-SGRIQGB6QDAESGAa!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/agencia/publicacao+agencia/a+agencia), fecha de consulta: Mayo 2014.

ANVISA. (2013). Consolidado de normas da COFID (Versão IV). Brasília.

ANVISA. (2013). Propuesta de norma para registro de medicamentos fitoterápicos y registro de notificación de productos tradicionales fitoterápicos. Brasil.

BERNAL, H., GARCÍA, H., QUEVEDO, G. F. (2011). Pautas para el conocimiento, conservación y uso sostenible de las plantas medicinales nativas en Colombia: estrategia nacional para la conservación de plantas. Bogotá, D.C, Colombia: Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial e Instituto de Investigación de Recursos biológicos Alexander Von Humboldt.

CACÉRES, .A. (2012), RIPROFITO, comunicación personal.

CALAPAI, G. (2008). European Legislation on herbal medicines. *Drug Safety*. **31**(5), 428-431.

CÁMARA DE DIPUTADOS DEL H. CONGRESO DE LA UNIÓN. (2014). Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el diario oficial de la federación el 7 de Febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 15-01-2014. México.

CAÑIGUERAL, S., DELLACASSA, E., BANDONI, A.L. (2003). Plantas medicinales y fitoterapia: ¿indicadores de dependencia o factores de desarrollo? *Lat. Am. J. Pharm.* **22**(3), 265-78.

CARVALHO A.C., SANTOS L.A., SILVEIRA D. (2009). Regulation of plants and herbal medicines in Brazil. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat.* **8**(1), 7-11.



CEBALLOS, G., LIST, R., LÓPEZ, G.R., MUÑOZCANO, M.J., COLLADO, E., SAN ROMÁN, J.E. (2009). En "La diversidad biológica del estado de México. Estudio del estado". Programa editorial Compromiso. Toluca de Lerdo, ed.1, p. 39-44

CENTRO COCHRANE IBEROAMERICANO. (2011). Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, versión 5.1.0.

COFEPRIS. (2011). Historia: La creación y desarrollo de la COFEPRIS. URL: <http://www.cofepris.gob.mx/cofepris/Paginas/Historia.aspx>, fecha de consulta: Mayo 2014

COFEPRIS. (2012). Reglamento para Insumos de la Salud. México.

COFEPRIS. (2014). Registros sanitarios. URL: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/Registros-sanitarios.aspx>, fecha de consulta: Junio 2014

CONSEJO NACIONAL DE POLÍTICA ECONÓMICA Y SOCIAL. (2011). Política para el desarrollo comercial de la biotecnología a partir del uso sostenible de la biodiversidad. Documento conpes 3697. Bogotá. D.C.

DONGO, V. (2009). Ley No.29459-Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. *Rev. Perú Med Exp Salud Pública*. **26**(4), 517-29.

FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. (2004) Primer suplemento. Octava Edición. Pp.2351-2370.

FUNDACIÓN PARA EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN EN GENÓMICA Y PROTEÓMICA (GENOMA ESPAÑA). (2012). Guía de desarrollos preclínicos. España.

GARCÍA, M., CAÑIGUERAL, S., GUPTA, M. (2004). Legislación en Iberoamérica sobre fitofármacos y productos naturales medicinales. *Revista de Fitoterapia*. **4**(1), 53-62.

GARCÍA, S. (2004). Estudios descriptivos. Nure Investigación. No. 7.

GÓMEZ, J.R. (2009). El ambiente regulatorio de los medicamentos herbolarios en México. Antecedentes, situación actual y perspectivas al año 2025. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat*. **8**(1), 33-40

GUEVARA H.A, LUENGAS P.E, GARAVITO G. (2010). Revisión documental de los productos naturales legalmente autorizados para su mercado en Colombia. *Colomb Med*. **41**(2), 129-40.

HOOYENGA, P.A., WITKAMP, R.F., GROEN, K. (2009). Herbal products: Marketing strategies and legislation. *International Journal of Green Pharmacy*. **3**(4), 270-6.

ICH. (2013). Understanding MedDRA: The Medical Dictionary for regulatory activities. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/News\\_room/C\\_Publications/Understanding\\_MedDRA\\_2013.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/News_room/C_Publications/Understanding_MedDRA_2013.pdf), fecha de consulta: Mayo 2014

INVIMA. (2006). Acuerdo No. 003 de 2006. Por el cual se modifica la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia Sanitaria INVIMA. Bogotá. D.C

INVIMA. (2012). Importancia de los registros sanitarios. *Revista institucional*. Bogotá. D.C. pp12-13.

INVIMA. (2013). Antecedentes históricos. URL: [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=57:antecedentes-historicos&catid=36:nuestra-entidad&Itemid=68](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=57:antecedentes-historicos&catid=36:nuestra-entidad&Itemid=68), fecha de consulta: Mayo 2014

INVIMA. (2014). Listado de Plantas Medicinales Aceptadas con Fines Terapéuticos 28-04-2014. Bogotá. D.C.

JAPAN PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION. (2013). Pharmaceutical Administration and regulations in Japan. Tokyo.

KEKARE, A., PC, J., JANODIA, M., BHAT, K., KARANDE, S., UDUPA, N. (2013). Drug product registration and marketing authorization procedures in EU – A perspective. *Marmara Pharmaceutical Journal*. **17**, 1-6.

MANTEROLA, C. (2009). Estudios observacionales. Los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. *Rev. Med. Clin. Condes*. **20**(4), 539-548

MARCH, I.J., CARVAJAL, M.A., VIDAL, R.M., SAN ROMÁN, J.E., RUIZ, G. (2009). "Planificación y desarrollo de estrategias para la conservación de la biodiversidad, en Capital natural de México, vol. II: Estado de conservación y tendencias de cambio". Conabio, México, pp. 545-573.

McKINNEY, R.J. (2002). A research guide to the Federal Register and the Code of Federal Regulations. *Law Librarians Society of Washington, D.C.* **46**(1), 1-11.

MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL (1995). Decreto 677 de 1995. Por el cual se reglamenta parcialmente el régimen de registros y licencias, el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso cosméticos y se dictan otras disposiciones sobre la materia. Colombia.

MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. (2004). Decreto 2266. Por el cual se reglamentan los regímenes de registros sanitarios y vigilancia y control sanitario y publicidad de productos fitoterapéuticos. Colombia.

MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. (2004). Decreto 3553 . Por el cual se modifica el decreto 2266 de 2004 y se dictan otras disposiciones. Colombia.

MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. (2008). Resolución Numero 2834 de 2008. Por la cual se adopta el Vademécum de Plantas Medicinales Colombiano y se establecen los lineamientos para su actualización. Bogotá, D.C.

MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA. (1998). Decreto 337. Por el cual se dictan disposiciones sobre recursos naturales utilizados en preparaciones farmacéuticas, y se amplía el plazo establecido en el artículo 1º del decreto 341 de 1997. Colombia

NETTO, E.M., SHUQAIR, N.S.M.S.A.Q., BALBINO, E.E., CARVALHO, A.C.B., (2006). Comentarios sobre o Registro de Fitoterápicos. *Revista Fitos.* 1(3), 9-17.

OFICINA ECONÓMICA Y COMERCIAL DE LA EMBAJADA DE ESPAÑA EN BOGOTÁ. (2005). El sector de productos Naturales en Colombia. Bogotá.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. (2002). Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional. Ginebra

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, Red panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (2013). Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas. Washington, D.C.

SAHOO, N., MANCHIKANTI, P., DEY, S. (2010). Herbal Drugs: Standards and Regulation. *Fitoterapia.* 81, 462-471.

SÁNCHEZ, J. (2010). Cómo realizar una revisión sistemática un meta-análisis. ICE. *Universidad de Oviedo.* 38(2), 53-64.

SECRETARIA DE ECONOMÍA. (2013). Industria Farmacéutica. Unidad de Inteligencia de Negocios. Primera edición. Ciudad de México.

SECRETARIA DE SALUD. (2004). Reglamento de la comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios. Diario Oficial de la Federación. México.

TAVARES, N.M., DUARTE, M.M., GERENUTTI, M., DE ALMEIDA, D.S. (2013). Políticas de Saúde para a Fitoterapia no Brasil. *Revista Cubana de Plantas Medicinales.* 18(4), 632-37.

TLCANHOY.ORG. (2013). Tratado de Libre Comercio de América del norte. URL: [http://www.tlcanhoy.org/about/default\\_es.asp](http://www.tlcanhoy.org/about/default_es.asp), fecha de consulta: Abril 2014.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA, sede Palmira (2006). Recursos genéticos de plantas de uso medicinal y afines, actualidad y prospectiva. Palmira.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. FDA. (2004). Guidance for Industry Botanical Drug Products. United States

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. FDA. (2006). Complementary and Alternative Medicine Products and their Regulation by Food and drug Administration. United States

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. FDA (2009). Code of Federal Regulations – Title 21 Food and Drugs. URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Databases/ucm135680.htm>, fecha de consulta: Mayo 2014.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. FDA. (2013). 21CFR 314. Code of Federal Regulations Title 21. Part 314 Applications for FDA approval to market a new drug. United States

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (2013). 21CFR330. Code of Federal Regulations Title 21. Part 330 Over The Counter (OTC) human drugs which are generally recognized as safe and effective and not misbranded. United States

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (2014). ¿Cuándo y por qué se creó la FDA?. URL: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/EnEspanol/ucm214747.htm>, fecha de consulta: Mayo 2014.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (2014). CPG. Sec 440.100 market new drugs without approved NDAs and ANDAs URL: <http://www.fda.gov/iceci/compliancemanuals/compliancepolicyguidancemanual/ucm074382.htm>, fecha de consulta: Octubre 2014

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (2014). New Drug Application (NDA). URL: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/newdrugapplicationnda/default.htm>, fecha de consulta: Octubre 2014.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (2014). Regulation of nonprescription drug products. United States

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (2014). Health Economics Information Resources: A Self – Study Course. Module 1, part 2: Key Information Sources. URL:

[http://www.nlm.nih.gov/nichsr/edu/healthecon/01\\_he\\_12.html](http://www.nlm.nih.gov/nichsr/edu/healthecon/01_he_12.html), fecha de consulta: Mayo 2014

VIDAL, M. (2003). El desarrollo de la legislación sobre plantas medicinales en la comunidad europea y su incorporación en el ordenamiento jurídico español. Su problemática. *DS*. 11(1), 85 -107.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2005). National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicine. Geneva.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2007). WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. España

ZHANG, X. (2000). Regulatory situation of herbal medicines a world review. World Health Organization. 98.1,