



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Medicamentos especiales: el caso de los  
medicamentos a base de plantas, un estudio  
legislativo.**

Autor: Ema Delia Motorga

Tutor: Carlos del Castillo Rodríguez

Convocatoria: Febrero 2018

# ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción y antecedentes.....	3
2.1. Importancia histórica y cultural de las plantas medicinales.....	4
2.2. Legislacion de medicamentos a base de plantas.....	5
3. Objetivos.....	6
4. Metodología.....	6
5. Resultados y discusión.....	7
5.1 Razones que llevaron a la adopción de la Directiva 2004/24/CE.....	7
5.2. La Directiva 2004/24/CE.....	8
5.3. Medicamentos tradicionales a base de plantas.....	9
5.4. Método simplificado de registro.....	10
5.5. Comité de productos medicinales a base de plantas (HMPC).....	12
5.6. Monografías de la UE.....	12
5.7. Entradas en lista de la UE.....	13
5.8. Medicamentos a bse de plantas: soporte legal y científico.....	14
5.9. Etudio del HMPC de los efectos de la Directiva 2004/24/CE diez años después de su aprobación.....	15
5.10. El efecto de la Directiva 2004/24/CE sobre el registro de medicamentos a base de plantas en España.....	17
6. Conclusiones.....	19
7. Bibliografía.....	19

## 1. Resumen

Las plantas medicinales son un importante recurso a la hora de tratar los síntomas o curar una enfermedad. Los conocimientos sobre las propiedades terapéuticas han evolucionado mucho a lo largo de la historia, y para asegurar su uso adecuado, se han elaborado distintas normativas y directices.

La última Directiva aprobada en esta materia, es la Directiva 2004/24/CE. La cual se planteó con dos objetivos: por un lado establecer unos estándares de calidad, seguridad y eficacia comunes en todos los países de la Unión Europea, y por otro, facilitar el libre mercado de los medicamentos a base de plantas. También se creó un nuevo Comité de medicamentos tradicionales a base de plantas, el cual se encarga de elaborar las monografías europeas y las entradas en lista (con las sustancias vegetales que cumplen los estándares de calidad, seguridad y eficacia exigidos por las farmacopeas).

A pesar de ello, los resultados obtenidos con la implementación de la Directiva 2004/24/CE no han sido los esperados. Aunque algunos países se han acercado a las expectativas, otros se han quedado muy atrás o incluso se han visto perjudicados por la nueva normativa.

**Palabras clave:** legislación farmacéutica, medicamentos a base de plantas, herbal products, Directiva 2001/83/CE, Directiva 2004/24/CE, medicamentos tradicionales, traditional use, well established use, HMPC.

**Abreviaturas:** UE (Unión Europea), HMPC (Comité de productos medicinales a base de plantas, AESGP (Asociación Europea de la Industria del Autocuidado), AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

## 2. Introducción y Antecedentes

Cuando nos referimos a medicamentos especiales, la legislación española engloba en este grupo a los siguientes tipos de medicamentos:

- a) Medicamentos biológicos: inmunológicos (vacunas, sueros, toxinas..), derivados de la sangre y del plasma humanos, de terapia avanzada (medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática, entre otros).
- b) Radiofármacos: contenientes de radionucléidos (isótopos radiactivos).
- c) Medicamentos homeopáticos.
- d) Gases medicinales.

e) Medicamentos de plantas medicinales. [1]

En este trabajo, nos centraremos en los medicamentos de plantas medicinales en la Unión Europea.

## **2.1. IMPORTANCIA HISTÓRICA Y CULTURAL DE LAS PLANTAS MEDICINALES**

A lo largo de la historia, en todas las culturas y países, las plantas han tenido un importante papel en el tratamiento de enfermedades. A través del método del ensayo y del error, se fueron descubriendo sus diferentes propiedades medicinales, y que la dosis utilizada o la manera de preparación, podían ser la diferencia entre la curación o la muerte de la persona que las consumía.

Los conocimientos adquiridos, se transmitían de una generación a otra. Al principio de manera oral, y después mediante su representación en dibujos y pinturas, dejando constancia de sus aplicaciones y de cuáles eran perjudiciales. También se les fueron asignando nombres, y se describía la manera de utilizarlas y hacer preparaciones a partir de ellas, sobre tabletas de arcilla cocida, bambú o papiro, cortezas de árbol o pieles curtidas de animales. Con la invención del papel, la fotografía y la tecnología, en épocas posteriores, la difusión del conocimiento cambió radicalmente.

Así Hipócrates, menciona en sus obras alrededor de 400 plantas con diferentes aplicaciones medicinales, por ejemplo, para el tratamiento de heridas. En el siglo I, Dioscórides, un célebre médico griego, trasciende por sus grandes conocimientos referentes a los vegetales, los cuales dejó plasmados en su obra *De materia medica*, unas de las primeras farmacopeas sistemáticas, la cual incluye 600 especies vegetales.

Más tarde, Galeno, también médico griego del siglo II, recoge en sus escritos el conocimiento anatómico, médico, botánico y las doctrinas biológicas de su tiempo. Durante muchos siglos sus enseñanzas fueron incuestionables, tanto que, hasta hoy en día, la expresión *productos galénicos* hace referencia a las sustancias medicinales extraídas de las plantas de acuerdo con los métodos por dicho médico, y a las preparaciones estándar que contienen uno o varios ingredientes orgánicos.

Algunos siglos después, Avicena, ya prescribía preparaciones a base de cólquico (*Colchicum autumnale*) para el tratamiento de los síntomas ocasionados por la gota. Esta planta fue utilizada como piedra angular en el tratamiento de la gota hasta la aparición de los AINES. [2]

Gracias a los avances de la ciencia, el conocimiento actual sobre las propiedades curativas, paliativas y diagnósticas de las plantas, es mucho más amplio. Se han desarrollado muchos medicamentos a partir de sus componentes, y siguen teniendo gran importancia en la práctica clínica actual.

## **2.2. LEGISLACIÓN DE MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS**

Para garantizar la calidad y seguridad de los medicamentos de uso humano, se han redactado diferentes normativas y directrices que debe seguir la industria farmacéutica.

Dentro de la UE, existe un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, que es la Directiva 2001/83/CE aprobada 6 de noviembre del 2001. Este código articula las disposiciones existentes sobre la venta, producción, etiquetado, clasificación, distribución y publicidad de los medicamentos de uso humano en los Estados Miembros.

Los dos objetivos principales de la adopción de esta nueva normativa, eran la mejora de la salud pública, mediante la creación de unas directrices comunes que asegurasen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Y, por otro lado, el libre movimiento en el mercado europeo de los medicamentos, gracias a que, una vez autorizado un medicamento en un Estado Miembro bajo la Directiva 2001/83/CE, debe ser reconocido por los demás países comunitarios. [3]

La mayoría de medicamentos a base de plantas, debido a sus particulares características, no podían ser autorizados bajo la nueva Directiva. Este problema ya existía anteriormente, y fue puesto en evidencia por un estudio realizado por la AESGP.

Esta asociación fue fundada en París en 1964, y está compuesta por asociaciones nacionales y las principales industrias fabricantes de productos de autocuidado, complementos alimenticios y medicamentos de venta libre en Europa. Sus objetivos son contribuir a la mejora de la auto-medicación responsable, y promover los intereses de los fabricantes de dichos productos. En sus funciones, también entran los medicamentos a base de plantas, ya que la mayoría son de venta libre.

En 1998, la AEGSP llevó a cabo un estudio en representación de la Comisión Europea, investigando la situación reglamentaria en los diferentes países miembros de la UE. Analizaron los criterios de evaluación que seguía cada Estado a la hora de aprobar una solicitud de registro.

Como resultado de la falta de un marco legislativo específico para los medicamentos a base de plantas, se ponían en el mercado, productos que no cumplían con los requisitos de

calidad y seguridad que garantizaran su inocuidad, pudiendo así, poner en peligro la salud de los consumidores.

El estudio concluyó a favor de la armonización del marco legal europeo de los medicamentos tradicionales a base de plantas, y como elemento clave, estaba la creación del Comité de productos medicinales a base de plantas (HMPC). [4]

Como la Directiva 2001/83/CE no resolvió la disparidad que existía entre los países comunitarios en cuanto a los medicamentos a base de plantas, el 31 de marzo de 2004 el Parlamento Europeo y en el Consejo, aprobaron la Directiva 2004/24/CE. La cual, modifica la Directiva 2001/83/CE, en lo que se refiere a los medicamentos a base de plantas, y se transpuso al ordenamiento jurídico español, el 30 de abril del 2011, tras un período transitorio de 7 años. [5]

### **3. Objetivos**

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el marco legal de los medicamentos tradicionales a base de plantas en la UE. Para obtener una visión global del marco legislativo actual en esta materia, se desarrollarán los siguientes puntos:

- Razones por las cuales era necesaria una nueva normativa en este campo.
- Directiva 2004/24/CE y el cambio que supone en el registro de los medicamentos tradicionales a base de plantas.
- Qué es y cuáles son las funciones del Comité de productos medicinales a base de plantas (HMPC) de la EMA.
- Utilización de las monografías europeas para facilitar el registro de los medicamentos tradicionales a base de plantas.
- Impacto de la nueva normativa en los países de la UE diez años después de su implementación, según un estudio realizado por el HMPC de la EMA.
- El efecto que ha tenido en España la Directiva 2004/24/CE sobre medicamentos tradicionales a base de plantas.

### **4. Metodología**

La metodología utilizada para la realización de este trabajo fue una revisión bibliográfica. Como fuente principal se han utilizado los artículos sobre legislación de

productos medicinales a base de plantas de la EMA, las Directivas europeas en esta materia y la base de datos de PubMed.

Como fuentes complementarias, se han consultado libros sobre legislación de medicamentos, revistas electrónicas y la biblioteca online de *ProQuest Ebook Central*.

## **5. Resultados y Discusión**

### **5.1. RAZONES QUE LLEVARON A LA ADOPCIÓN DE LA DIRECTIVA 2004/24/CE**

Según la Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos de uso humano, para registrar y solicitar una autorización de comercialización de un producto obtenido a partir de plantas medicinales, sus mezclas, los preparados obtenidos de estas en distintas formas (extractos, liofilizados, destilados, tinturas, cocimientos) o cualquier preparación galénica que se presente con utilidad terapéutica, diagnóstica o preventiva, seguirán el mismo régimen que las fórmulas magistrales, preparados oficinales o medicamentos industriales. [1]

Esta normativa, exige que la solicitud de registro de cualquier medicamento nuevo, debe incluir datos de las pruebas físico-químicas, biológicas o microbiológicas, farmacológicas y toxicológicas. Así como de los ensayos clínicos realizados para asegurar su calidad, seguridad y eficacia. No será necesario presentar dichos datos, si existe suficiente bibliografía científica que demuestre la inocuidad y eficacia del medicamento.

En el caso de los medicamentos a base de plantas, muchos se han utilizado tradicionalmente en la práctica clínica, pero, no existen ensayos clínicos realizados que respalden su eficacia y seguridad. No obstante, su larga experiencia de uso puede ser suficiente para demostrar su inocuidad y utilidad terapéutica. Esto, sin embargo, no es suficiente para obtener una autorización de comercialización según la Directiva 2001/83/CE.

Como resultado, para poder mantener en el mercado los medicamentos tradicionales a base de plantas, cada país comunitario adoptó diferentes procedimientos. Lo cual, ponía en peligro la salud de los consumidores, debido a que no siempre se aseguraba mediante su método de registro, la calidad y seguridad de los medicamentos.

Por otro lado, el comercio entre países comunitarios se veía dificultado, ya que la autorización de comercialización en un Estado Miembro, no era reconocida por los demás países comunitarios. Esto, era totalmente contrario al objetivo de armonización del mercado europeo que se intentaba alcanzar con la Directiva 2001/83/CE.

Teniendo en cuenta los problemas existentes, convino contemplar un procedimiento especial de registro simplificado para los medicamentos tradicionales a base de plantas. Lo que terminaría en la aprobación de una nueva Directiva que sería la Directiva 2004/24/CE. [6]

## **5.2. LA DIRECTIVA 2004/24/EC**

El 31 de marzo de 2004 el Parlamento Europeo y en el Consejo, aprobaron la Directiva 2004/24/CE. Esta Directiva, establecía un método simplificado de registro para los medicamentos tradicionales a base de plantas.

Este nuevo método de registro permite reducir la necesidad de realizar ensayos clínicos, en aquellos casos en los que se pueda demostrar la inocuidad del producto en condiciones específicas de utilización, a partir de su larga experiencia de uso y tradición.

Aunque no se requieran estudios sobre la seguridad, las compañías no quedan exentas de cumplir con los requisitos de calidad, tanto del medicamento como de las materias primas utilizadas, que se exigen en la farmacopea europea o los correspondientes de las farmacopeas de cada Estado Miembro. Siendo imprescindible presentar en la solicitud las pruebas fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas que aseguren dicha calidad.

El registro simplificado debe ser aplicado cuando el medicamento haya tenido un uso considerablemente largo dentro de la Unión Europea. En los casos en los que las pruebas sobre la seguridad del medicamento obtenidas de su uso dentro de la Comunidad no sean suficientes, se puede valorar cautelosamente, la validez y relevancia de los datos sobre de su utilización fuera de la Comunidad.

Para facilitar este procedimiento, se debe elaborar una lista con sustancia vegetales que cumplan con los requisitos de seguridad exigidos para obtener una autorización de comercialización. La cual, debe ser aceptada en todos los Países miembros. De esta manera cuando el medicamento que se quiera comercializar, contenga sustancias vegetales que aparezcan en dicha lista, no será necesario presentar más pruebas sobre su seguridad de uso.

Asimismo, se plantea la necesidad de crear un Comité de medicamentos a base de plantas dentro de la EMA para la evaluación de las solicitudes de comercialización y registro, establecido por el Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo. Dicho Comité está compuesto por expertos en el campo de las plantas medicinales.

Con la finalidad de facilitar el comercio dentro de la Comunidad, una vez obtenida la solicitud de autorización en un país comunitario, mediante el procedimiento simplificado de registro y de acuerdo con una monografía europea, los demás Estados Miembros deben reconocer la validez de dicha autorización. [7]



### 5.3. MEDICAMENTOS TRADICIONALES A BASE DE PLANTAS

En la Directiva 2004/24/CE se dan las siguientes definiciones:

- Medicamento a base de plantas: son aquellos que únicamente contienen como principios activos una o varias sustancias vegetales o uno o varios preparados vegetales, así como sus mezclas.
- Sustancias vegetales: se consideran como tales a todas las plantas enteras, fragmentadas o cortadas, las partes de las plantas, algas, hongos, y líquenes no tratados, normalmente en forma seca, pero a veces frescos. También se consideran sustancias vegetales a determinados exudados que no han sufrido un tratamiento específico.
- Preparados vegetales: son aquellos que se obtienen como resultado a tratamientos aplicados a las sustancias vegetales como la extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación. También forman parte de este grupo las sustancias vegetales trituradas o pulverizadas, las tinturas, los extractos, los aceites esenciales, los zumos exprimidos y los exudados tratados. [7]

Teniendo en cuenta estas definiciones, para que un medicamento a base de plantas sea considerado como tradicional, y se pueda obtener una autorización de comercialización mediante el registro simplificado, debe cumplir con ciertos requisitos adicionales.

El medicamento, tiene que poseer aplicaciones que sean exclusivamente apropiadas para medicamentos a base de plantas. Asimismo, deben estar destinados y concebidos para ser utilizados sin un control médico a efectos de diagnóstico, prescripción o seguimiento de tratamiento.

Por otro lado, la administración debe estar de acuerdo con una dosis y posología determinadas, así como tener una vía de administración oral, externa o inhalatoria.

Para que se considere tradicional, el período de uso debe de ser de un mínimo de 30 años, de los cuales, al menos 15 tienen que haber sido dentro de la Comunidad. En los casos en los que el periodo de uso dentro de la UE sea inferior a 15 años, se puede valorar la validez de los datos sobre el uso fuera de la UE.

Para poder garantizar su uso seguro, debe existir suficiente información acerca de la experiencia clínica y largo uso de las sustancias vegetales que compongan el medicamento. La eficacia también se debe poder deducir de la información existente sobre su uso.

Se permite la adición de vitaminas y minerales a los medicamentos tradicionales a base de plantas, en el caso de que su función sea secundaria con respecto a las de las sustancias

vegetales presentes en el medicamento en lo referente a la indicación o indicaciones específicas afirmadas.

Cuando las autoridades competentes determinen que un medicamento tradicional a base de plantas cumple con los criterios establecido en la Directiva 2001/83/CE, no se le aplicarán los criterios anteriormente mencionados.

Por último, el solicitante debe residir dentro de la Comunidad, y presentar la solicitud a la autoridad competente en el Estado miembro del que forme parte, para poder registrar un medicamento de uso tradicional. [7]

#### **5.4. MÉTODO SIMPLIFICADO DE REGISTRO**

La solicitud de registro simplificada se debe presentar a la autoridad competente de cada país. En el caso de España, es la AEMPS la que se encarga de aprobar las solicitudes. Una vez registrado un medicamento, es cuando se puede comercializar.

La solicitud deberá contener la siguiente documentación e información:

- Nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante, DNI/NIF/CIF.
- Nombre del medicamento a base de plantas que se quiere comercializar.
- Composición cualitativa y cuantitativa del medicamento.
- Evaluación del riesgo que el medicamento puede representar para el medio ambiente. Debe especificarse su modo de fabricación.
- Informaciones terapéuticas, contraindicaciones y las reacciones adversas.
- Posología, forma farmacéutica, forma y vía de administración y período o plazo de validez previsto.
- Indicaciones sobre las medidas de precaución y de seguridad, que han de adoptarse al almacenar el medicamento, administrarlo a los pacientes y al eliminar los productos residuales.
- Descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante.
- Documento acreditativo de que el fabricante está autorizado, en su país, para fabricar el medicamento.
- Los resultados de las pruebas farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas) que aseguren la calidad del medicamento.
- La ficha técnica del producto, una maqueta del envase y del etiquetado, así como el prospecto de acuerdo con la normativa correspondiente, con el objetivo de asegurar la comprensión por parte de los consumidores.

- Si se han realizado una solicitud en otro Estado miembro, se debe presentar la información relativa a la autorización o denegación, y las razones de dicha decisión.
- Si se realizan preparados o combinaciones de sustancias vegetales, se debe proporcionar información sobre el uso tradicional de dicha combinación, demostrando su inocuidad. Si las sustancias individuales no son lo suficientemente conocidas, también se debe aportar información sobre cada una de ellas.
- También se deben presentar referencias bibliográficas o informes de experto en los que se justifique que el medicamento o un producto equivalente:
  - Ha tenido un uso farmacológico durante un período mínimo de treinta años con anterioridad a la fecha de solicitud, de los que, al menos quince, se haya utilizado en la UE.
  - O que haya obtenido un dictamen favorable del Comité de medicamentos de plantas de la EMA, considerándolo un medicamento tradicional a base de plantas.

Cuando el producto se ha utilizado durante menos de 15 años dentro de la Comunidad, pero debido a otros motivos puede acogerse al registro simplificado, el Estado miembro enviará dicho producto al Comité de medicamentos a base de plantas para su evaluación.

- Documentación bibliográfica, acompañada de un informe de experto, sobre la seguridad del medicamento. La AEMPS puede solicitar información adicional, si considera que la proporcionada no es suficiente.

En los casos en los que las sustancias activas que componen el medicamento en cuestión se encuentren en la lista creada por el HMPC, no será necesario presentar la documentación acreditativa de las autorizaciones o denegaciones obtenidas por el solicitante en otro Estado miembro. Así como tampoco será necesario presentar referencias bibliográficas que demuestren tanto el uso tradicional del producto como la seguridad del medicamento.

La Administración Sanitaria del Estado, exige que se realicen controles que demuestren que los vegetales importados y utilizados como materias primas, se encuentran libres de radiactividad. [1]

## 5.5. COMITÉ DE PRODUCTOS MEDICINALES A BASE DE PLANTAS (HMPC)

El HMPC es el Comité de productos medicinales a base de plantas de la EMA, responsable de recopilar y evaluar la información científica sobre sustancias vegetales, preparaciones y combinaciones, con el objetivo de fomentar la armonización del mercado europeo. Se estableció de acuerdo con la Regulación (EC) 726/2004 y la Directiva 2004/24/EC, y está compuesto por expertos científicos en el campo de los productos medicinales a base de plantas.

Para dar apoyo a los Estados Miembros en la aplicación de la nueva normativa, el HMPC tiene dos funciones principales:

1. Establecer las monografías europeas que contengan los usos terapéuticos, y las condiciones seguras de uso de los productos medicinales a base de plantas, tanto de uso bien establecido o como los tradicionales.
2. Realizar un borrador de la lista de sustancias vegetales, preparaciones y combinaciones que se consideran seguras y pueden ser utilizar en medicamentos tradicionales a base de plantas. [8]

## 5.6. MONOGRAFÍAS DE LA UE

Una monografía de la UE contiene la opinión científica del HMPC sobre la seguridad y eficacia de una sustancia vegetal, y sus preparaciones concebidas para un uso medicinal. El HMPC evalúa toda la información disponible, tanto la no clínica como la clínica, y también el largo uso documentado y la experiencia dentro de la UE.

En ellas se recoge la indicación que tiene la sustancia vegetal, para quien está destinada, sus aplicaciones e información sobre la seguridad, referente a los efectos indeseables e interacciones con otros medicamentos.

Se dividen en dos secciones:

- Uso bien establecido: cuando un ingrediente activo ha sido utilizado durante más de 10 años y se conocen bien tanto su eficacia como su seguridad. En estos casos, las solicitudes de autorización de comercialización deberán estar basadas en los resultados existentes en bibliografía científica, que pueda demostrar su eficacia y seguridad.
- Uso tradicional: la solicitud de autorización se realizará mediante registro simplificado.

Cada preparación a base de plantas se evalúa individualmente, debido a que la información disponible puede variar de una preparación a otra. Por ello, algunas preparaciones aparecerán en la sección de uso bien establecido de las monografías, y otras

aparecerán en la sección de uso tradicional. Si los datos disponibles son insuficientes, algunas preparaciones podrán no estar incluidas. [9]

### **Uso de las monografías de la UE en las solicitudes**

Una monografía final de la UE puede ser utilizada como referencia en la documentación presentada con la solicitud de registro simplificado. Los Estados miembros deben tenerlas en cuenta a la hora de examinar una solicitud de autorización. Aunque no están obligados a seguir las monografías, cualquier decisión de no aceptar su contenido deberá estar debidamente justificada, teniendo en cuenta el papel importante que tienen en ampliar la armonización en este campo y de facilitar el uso del registro simplificado.

Cuando la EMA publica una opinión del HMPC, incluye las monografías, el informe de evaluación y las posturas divergentes de cada miembro del HMPC si la monografía no ha sido aprobada por consenso.

En definitiva, las monografías comunitarias aportan un criterio común para la evaluación de los medicamentos tradicionales a base de plantas en la UE, y tienen como finalidad facilitar su autorización y registro. [9]

### **5.7. ENTRADAS EN LISTA DE LA UE**

Para complementar las monografías, el HMPC desarrolla gradualmente la lista de la UE (anteriormente conocida como la lista Comunitaria) a través de entradas en lista.

A diferencia de las monografías europeas sobre sustancias vegetales, las entradas en lista son legalmente vinculantes, tanto para los que realizan la solicitud como para las autoridades competentes de cada Estado.

El HMPC es el que realiza los borradores de las entradas en la lista, pero la entrada final es aprobada y publicada por la Comisión Europea.

#### **Uso de las entradas en lista de la UE para las solicitudes de autorización.**

Si aquellos que solicitan autorización de comercialización para un producto de uso tradicional pueden demostrar que el producto que proponen, así como las afirmaciones relativas a dicho producto, cumplen con los requisitos contenidos en la lista de la UE, no tendrán que presentar pruebas sobre su seguridad y uso tradicional.

Debido a que las entradas en lista son legalmente vinculantes para los países de la Unión, las autoridades competentes nacionales no pueden requerir información adicional para evaluar la seguridad y el uso tradicional del producto. [9]

## **5.8. MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS: SOPORTE LEGAL Y CIENTÍFICO**

### **Apoyo y consejo para las compañías que realizan una solicitud de registro**

Si es la primera vez que realizan la solicitud de un producto determinado, las compañías deben consultar primero las guías que se encuentran en la página web de la EMA, en las que se detalla cómo se debe realizar el Documento Técnico Común (CTD). Dicho CTD se debe presentar junto con la solicitud de comercialización.

En el caso de que a una compañía le fuese necesario hacer una consulta sobre aspectos científicos o legales de la solicitud simplificada de registro, en una primera instancia, deben pedir consejo a las autoridades nacionales competentes del Estado miembro en el que realizan la solicitud.

Hay dos situaciones específicas en las que una compañía debe acudir al HMPC:

- Para comprobar la suficiencia de las pruebas de un largo uso tradicional, el HMPC establecerá si son adecuadas o no.
- En caso de uso tradicional durante menos de 15 años; el HMPC considerará será posible o no realizar un procedimiento de registro simplificado. [10]

### **Guía para las compañías que buscan apoyo científico y recomendación sobre las solicitudes de registro de medicamentos tradicionales a base de plantas.**

Para solicitar el apoyo al Comité, la EMA ha elaborado una guía con el protocolo a seguir en estos casos. En ellas también se detalla el papel del HMPC a la hora de ayudar a las compañías con las solicitudes de registro.

Es responsabilidad del HMPC proveer apoyo científico a la industria, sin embargo, no es labor del HMPC realizar el desarrollo del producto. Por lo tanto, el apoyo que dicho Comité ofrece, estará basado en el conocimiento científico ya existente.

Las recomendaciones que se darán a las compañías, se limitarán a cuestiones científicas, las cuestiones legales se deben presentar en una solicitud aparte. También hay que tener en cuenta que las recomendaciones ofrecidas, no son legalmente vinculante para las autoridades competentes nacionales en relación a futuras solicitudes de registro.

Lo que se incluye en el ámbito de apoyo científico es:

- Aspectos sobre la calidad del producto (recolección, preparación de la sustancia vegetal, combinaciones...).

- Seguridad, aspectos no clínicos (evidencias de que el producto es inocuo en las condiciones especificadas de uso, bibliografía que demuestre que no son necesarios ensayos clínicos para asegurar la inocuidad del producto...).
- Uso tradicional y larga experiencia (idoneidad de la evidencia del uso tradicional y larga experiencia de un producto, plausibilidad de los efectos farmacológicos o eficacia...). [11]

### **5.9. ESTUDIO DEL HMPC SOBRE LOS EFECTOS DE LA DIRECTIVA 2004/24/CE DIEZ AÑOS DESPUÉS DE SU APROBACIÓN**

Este estudio, demostró que desde la implementación de la Directiva 2004/24/CE, el número de registro de medicamentos tradicionales a base de plantas ha ido subiendo (desde una media de 2 en el 2005, hasta 264 en el 2012). Esto indica un buen funcionamiento del sistema de manera general. Sin embargo, si miramos los números de medicamentos registrados en cada país, veremos que el impacto no es positivo en todos. Esto se debe a que, no todos los Estado miembros han aplicado por igual la nueva normativa. Por ello, hay algunas áreas que necesitan mejoras.

En primer lugar, las solicitudes basadas en una monografía comunitaria creada por el HMPC deberían ser autorizadas sin la necesidad de realizar cambios o una reevaluación de la información abarcada en las monografías. Desafortunadamente, este no es siempre el caso, ya que, en algunos Estados, se cuestiona el valor de las monografías o se añaden más restricciones a las ya existentes.

En segundo lugar, el número de entradas en lista es menor al esperado, debido a la falta de datos sobre genotoxicidad. A diferencia de las monografías, las entradas en lista son legalmente vinculantes, y deben ser exhaustivamente revisadas antes de su finalización. En este aspecto, la AEDGP sostiene que el umbral para la aceptación de la genotoxicidad no debería ser tan elevado como para que ninguna entrada en lista sea finalizada.

En tercer lugar, los plazos establecidos para la evaluación de los medicamentos tradicionales a base de plantas no se han reducido. De hecho, son mucho más elevados que los 210 días establecidos por la legislación. Un estudio realizado por el AESGP en el 2011 mostró la media de tiempo de evaluación era 24,2 meses, lo que se corresponde con 726 días (calculados a partir de 5 países comunitarios).

Un cuarto área a mejorar, es la gran heterogeneidad en la aplicación del marco legal por los Estados miembros. Existe mucha disparidad entre países en cuanto al registro de

medicamentos tradicionales. Esto lo podemos ver reflejado, en el número de registros aprobados de medicamentos tradicionales. [4]

El 31 de diciembre de 2013, se habían aprobado 327 registros de uso tradicional en el Reino Unido, 207 en Alemania, 180 en Polonia, 165 en Austria, mientras que en la mayoría de los países (Irlanda, Noruega, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Bélgica, Italia, Bulgaria, Portugal, Rumanía, Eslovaquia y Chipre) solo habían registrado un pequeño número de productos de uso tradicional. [12]

Estas diferencias, se pueden atribuir al hecho de que algunas Agencias, existen pocos recursos dedicados a los productos medicinales a base de plantas, o no hay suficientes expertos en el campo. Mientras que, en otros, se da prioridad a otras categorías de productos que contienen plantas.

En definitiva, cuando revisamos el número de autorizaciones de registro de productos de uso bien establecido que han sido aprobadas desde el 2004 al 2013 en el estudio del HMPC, se puede ver una progresión. Aunque, está por debajo de las expectativas, y existen una gran diferencia en cuanto al número de registros en cada país.

Teniendo en cuenta lo anterior, la AESGP recomienda encarecidamente que el sistema de evaluación de productos medicinales tradicionales funcione correctamente en todas las Agencias. Para ello, recomiendan los siguientes cambios:

- No se debe quitar la prioridad a los medicamentos a base de plantas en las Agencias, por motivos políticos o de otra naturaleza.
- En cuanto a las tasas, deben ser proporcionales con el trabajo que supone la evaluación, y no convertirse en un elemento disuasorio. De hecho, deberían ser significativamente menores que las tasas de una autorización de mercado para un producto químico nuevo. Asimismo, las tasas para las solicitudes que se basan en una monografía deberían ser menores que las tasas para las solicitudes que no las utilizan, ya que estas últimas pueden suponer más trabajo a los evaluadores.
- En cada Agencia debe haber un número suficiente de expertos evaluadores de medicamentos a base de plantas. Los cuales tienen que estar especializados en farmacognosia.
- Los plazos establecidos por la legislación se deben respetar en todos los casos, incluido para los medicamentos a base de plantas.



Otro punto crítico, es la promoción de la investigación mediante incentivos. Teniendo en cuenta, sobre todo, que son productos que no se pueden patentar, dificultando así la recuperación de los recursos invertidos en la investigación. [4]

#### **5.10. EL EFECTO DE LA DIRECTIVA 2004/24/CE SOBRE EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS EN ESPAÑA**

En un estudio realizado por el departamento de Biología de Sistemas de la Universidad de Alcalá de Henares, se analizó el efecto de la nueva regulación sobre el registro de medicamentos tradicionales a base de plantas. En dicho estudio, se compara la situación en España antes y después del 2011, año en el que la Directiva 2004/24/CE se transpuso al ordenamiento jurídico español.

Los resultados obtenidos, muestran la evolución del mercado de los medicamentos tradicionales en España desde el 2005 hasta el 2013. El número de licencias de medicamentos tradicionales disminuyó desde 424 en 2005, hasta 315 en 2010, mientras que el número de compañías se mantuvo constante (39).

Después de la plena entrada en vigor, el número de medicamentos tradicionales aprobados bajó considerablemente, tanto que, en el 2011, había tan solo 38 medicamentos tradicionales aprobados, y únicamente 7, de las 39 compañías seguían produciéndolos.

A los dos años de la entrada en vigor, en el 2013, en España solo había 48 medicamentos tradicionales aprobados, lo que suponía el 6,14% de los 1319 medicamentos autorizados en la UE. El 72% de estos productos vendidos en España, eran producidos por una única compañía, Arkopharma, la cual monopolizó el mercado. Los medicamentos tradicionales registrados, eran principalmente para tratar problemas digestivos y metabólicos, cardiovasculares y del sistema nerviosos central.

Finalmente, la búsqueda en internet identificó 63 webs de venta directa las cuales hacían declaraciones terapéuticas no autorizadas, y sus productos podían ser comprados en España. [13]

Estos resultados sugieren que el método de registro simplificado es, en realidad, un procedimiento muy exigente, y que, solo un 12% de los medicamentos tradicionales autorizados con anterioridad al 2011 han sido aprobados para su registro bajo la nueva Directiva 2004/24/CE. En lo que respecta a las compañías productoras, han sufrido la misma “extinción en masa” que los medicamentos tradicionales debido al impacto de la Directiva en el mercado español. [14]

Además, al menos un 34% de los medicamentos tradicionales anteriormente autorizados, son ahora comercializados como suplementos alimenticios. Por otro lado, en Alemania la implementación de la Directiva supuso la autorización del 45% de los medicamentos tradicionales anteriormente comercializados.

La trasposición al ordenamiento jurídico español de la Directiva 2004/24/CE, desencadenó un movimiento masivo de los medicamentos tradicionales al sector alimentario, debido a que su regulación es menos estricta.

La comercialización de los medicamentos tradicionales a base de plantas como suplementos alimenticios, puede tener importantes consecuencias sobre la salud de los consumidores. Esto es un resultado de las menores exigencias de la regulación alimentaria, por lo que los fabricantes pueden ser menos rigurosos en cuanto a la seguridad, calidad y concentración de los principios activos. [13]

Se debe especificar, que en el estudio no se analizaron las causas de las importantes consecuencias que se dieron como resultado de la implementación de la nueva Directiva. Sin embargo, en una encuesta realizada a los consumidores de plantas medicinales, sólo el 36,6% de ellos compraban dichos medicamentos en farmacias. Mientras que, en otros países, como Alemania, la mayoría sí los compran en farmacias. [14] Por lo que, probablemente, no sea económicamente rentable para las compañías, comercializar estos productos como medicamentos tradicionales, dadas las exigencias de la nueva Directiva y la tendencia de los consumidores de no comprar estos productos en farmacias.

En otro estudio, se analizaron 13 webs de productos a base de plantas de las 50 webs de venta más conocidas. Lo que se vio fue que solo el 10,5% recomendaban consultar a un profesional sanitario, y menos del 8% de las webs proporcionaban información sobre los efectos adversos posibles, interacciones con otros fármacos y otros aspectos de seguridad. [15]

Aunque lo más alarmante, probablemente sea la existencia de más de 60 web que anunciaban medicamentos a base de plantas mediante declaraciones terapéuticas falsas. [16]

Estos hechos se contradicen con el objetivo de la Directiva, cuya implementación buscaba la protección de la salud de los consumidores mediante el uso adecuado de los estándares de calidad, seguridad e información al paciente.

En resumen, la Directiva ha supuesto una drástica bajada en el número de medicamentos a base de plantas autorizados en España, a favor de su comercialización en el sector alimentario. Los objetivos de la Directiva no se han alcanzado. La seguridad de los productos a base de plantas ha empeorado teniendo en cuenta las menores especialmente

debido a los productos vendidos en internet alegando propiedades terapéuticas no autorizadas, poniendo así en peligro la salud de los consumidores. [13]

## 6. Conclusiones

1. La entrada en vigor de la nueva Directiva 2004/24/CE buscaba mejorar la seguridad de los productos a base de plantas medicinales, y facilitar el libre mercado entre los países europeos. Si analizamos los datos totales de registros de medicamentos tradicionales, los resultados, aunque por debajo de lo esperado, son buenos. Pero cuando evaluamos cada país individualmente, podemos observar una gran disparidad. En algunos países como Alemania, el número de nuevos registros es muy elevado respecto a la mayoría de países de la UE, que sólo han tenido un pequeño número de nuevos registros.
2. Las razones de estas disparidades, recaen sobre las diferencias a la hora de implementar la nueva normativa. Por lo que si se mejorasen algunos aspectos, probablemente todos los países podrían disfrutar de los beneficios de la nueva legislación.
3. Al analizar el caso de España, se vió que una de las razones que influyeron en el impacto negativo de la normativa, fue la tendencia de los consumidores de comprar los medicamentos a base de plantas en otros establecimientos diferentes a la farmacia. A diferencia de otros países como Alemania, en el que mayormente se compraban en las oficinas de farmacia.
4. Como resultado, las compañías probablemente encuentren menos económicamente atractiva la opción de comercializar los medicamentos tradicionales mediante el registro simplificado. Optando por introducir dichos productos en el sector alimentario, el cual tiene una legislación mucho menos estricta.

## 7. Bibliografía

1. González Bueno A, Del Castillo Rodríguez C. Manual de Legislación Farmacéutica. 4ª Ed. Madrid: La botella de Leyden; 2017. 348 p.
2. Waizel Bucay J. Las plantas medicinales y las ciencias: una visión multidisciplinaria [Internet]. México D.F., MEXICO: Instituto Politécnico Nacional; 2010 [citado 31 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/univcomplutens/esp/detail.action?docID=3188229>
3. EUR-Lex – 121230 – EN – EUR-Lex [Internet]. [citado 5 de enero de 2018]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=LEGISSUM%3A121230>
4. Cranz H, Anquez-Traxler C. TradReg 2013: Regulation of Herbal and Traditional Medicinal Products – European and Global Strategies – International Symposium. J Ethnopharmacol. 2 de diciembre de 2014; 158: 495-7.

5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – La AEMPS Informa - Notas informativas - 2011 - Regulación de los medicamentos tradicionales a base de plantas: finalización del plazo de adecuación de los productos del registro especial de plantas medicinales [Internet]. [citado 7 de enero de 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medPlantas/2011/NI-MUH\\_06-2011\\_plantasMed.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medPlantas/2011/NI-MUH_06-2011_plantasMed.htm)
6. Díaz Peralta P. Régimen jurídico de las plantas medicinales: medicamentos, complementos alimenticios y otros productos frontera [Internet]. Madrid, ESPAÑA: Editorial Reus: 2016 [citado 30 de diciembre de 2017] Disponible en: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/univcomplutensesp/detail.action?docID=4823996>
7. Directive 2004/24/EC 2004. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 Amending, as Regards Traditional Herbal Medicinal Products, Directive 2001/83/EC on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use [Internet]. [Citado 26 noviembre de 2016]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2004\\_24/dir\\_2004\\_24\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_24/dir_2004_24_en.pdf)
8. European Medicines Agency - Committees - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) [Internet]. [citado 11 de enero de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000264.jsp&mid=WC0b01ac0580028e7c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000264.jsp&mid=WC0b01ac0580028e7c)
9. European Medicines Agency - Herbal Products - European Union Monographs and List Entries [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001132.jsp&mid=WC0b01ac0580033809](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001132.jsp&mid=WC0b01ac0580033809)
10. European Medicines Agency - Herbal Products - Herbal Medicines: Regulatory and Scientific Support [Internet]. [citado 28 de diciembre de 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001159.jsp&mid=WC0b01ac058003380a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001159.jsp&mid=WC0b01ac058003380a)
11. European Medicines Agency - Guidance for Companies Seeking Scientific Support and Advice on Traditional Herbal Medicinal Products [Internet]. [citado 21 de enero de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001376.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001376.jsp&mid=)
12. European Medicines Agency Uptake of the Traditional Use Registration Scheme and Implementation of the Provisions of Directive 2004/24/EC in EU Member States. Status: 31 December 2013; [citado el 12 de enero de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf)
13. Tejedor-García N, García-Pastor C, Navalmoral-Arenas E, Blas-Espada J, Madrigal-Martínez A, Lucio-Cazaña D, et al. The effect of the European Traditional Use Directive on the Register of Herbal Medicinal Products in Spain. Gac Sanit. 1 de mayo de 2015; 29 (3):221-3.
14. Estudio INFITO sobre el Consumo de Plantas Medicinales en España en 2007. Primer análisis: Hábitos de consumo. Informe de investigaciones sobre plantas medicinales; Madrid 2007. 12p.
15. Herradón J. Regulación del mercado de plantas medicinales en España, Consecuencias en la distribución y venta. Oficina de farmacia. 2002; 21:7-11.
16. Owens C, Baergen R, Puckett D. Online sources of herbal product information. Am J Med. 2014; 127:109–15. CEACCU: La Publicidad y el Etiquetado en los Complementos Alimenticios. ¿Cumplen con la legislación? [Internet]. [citado 12 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.abc.es/gestordocumental/uploads/Sociedad/LIBROCOMPLEMENTOS.pdf>