



APRUEBA LA "GUÍA TÉCNICA DE REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE FITOFÁRMACOS".

GABINETE DIRECTOR.

ASESORÍA JURÍDICA.

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS.

PSO / JRS / TTA / MAM / CNA

02748 02.12.2022

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____

SANTIAGO,

VISTOS estos antecedentes; la providencia interna 2701, de fecha 25 de noviembre de 2022, de la Jefa (S) de Asesoría Jurídica; la providencia 1630, de fecha 24 de noviembre de 2022, del Director (S) del Instituto; el memorándum 901, de fecha 23 de noviembre de 2022, del Jefe (S) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, conforme dispone el inciso primero del artículo 96 del Código Sanitario, "el Instituto de Salud Pública de Chile será la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en este Código y sus reglamentos".

SEGUNDO: Que, dentro de las labores que la ley encomienda, y manda al Instituto, a efectuar, se encuentra la de otorgar registros sanitarios para productos farmacéuticos –entre otras clases-. Para el logro de tal fin, el Servicio debe comprobar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos a través de un análisis técnico y legal de la documentación que compone al dossier de cada existencia. En este contexto, una de las categorías de especialidades farmacéuticas que se deben registrar es la de fitofármacos.

TERCERO: Que, en el ejercicio de las actividades de registro sanitario de fitofármacos, por la particularidad de este tipo de productos farmacéuticos y la tendencia de asimilar sus requisitos a los productos de síntesis química, se consideró la necesidad de elaborar una guía específica para la evaluación y el registro de los productos de origen natural vegetal, clasificados en Chile como fitofármacos.

El enfoque trasunta en entregar lineamientos claros y detallados para el registro sanitario de fitofármacos en aspectos de calidad, seguridad y eficacia, a efectos de que los usuarios de dicha prestación puedan presentar de manera clara y precisa sus peticiones, así como para que los profesionales evaluadores cuenten con un documento que les sea de utilidad en la revisión de las mismas.

CUARTO: Que, a fin de lograr el objetivo estratégico expuesto en la consideración que antecede, se hace necesaria la aprobación de la "Guía técnica de requisitos para el registro sanitario de fitofármacos", por lo que

TENIENDO PRESENTE lo dispuesto en la Ley N° 18.575; en la Ley N° 19.880; lo señalado en los artículos 59 letra b), 60 y 61 del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2763 y de las Leyes N° 18.933 y N° 18.469; lo prescrito en los artículos 8 y 10 letra a) del Decreto

Supremo N° 1222, de 1996, del Ministerio de Salud; en el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud; en el Código Sanitario; lo previsto en la Resolución Exenta N° 7 de 2019, de la Contraloría General de la República; y las facultades que me confiere el Decreto 51, de 2020, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente

RESOLUCIÓN

1.- **APRUÉBASE** la "Guía técnica de requisitos para el registro sanitario de fitofármacos" cuyo íntegro tenor es el siguiente:

"GUÍA TÉCNICA DE REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE FITOFÁRMACOS

I.- INTRODUCCIÓN.

El Instituto de Salud Pública ha considerado necesario emitir lineamientos para orientar respecto a los antecedentes requeridos para la solicitud de registro sanitario de fitofármacos con el fin de facilitar su correcta presentación, a efectos que se incluya información completa y actualizada para respaldar la solicitud en cuanto a su calidad, seguridad y eficacia. Todo lo anterior, considerando la particularidad de este tipo de producto y la tendencia de asimilar sus requisitos a los productos de síntesis química por lo que se hace indispensable elaborar una guía específica para este tipo de productos farmacéuticos.

El Ministerio de Salud ha promovido diversos cambios reglamentarios para garantizar el uso racional de los medicamentos elaborados en base a plantas medicinales y productos naturales. Es así como en febrero del año 2002 se promulga el Decreto Supremo 286, por medio del cual se modifica el entonces vigente Decreto Supremo 1876, dando origen a una nueva categoría de productos farmacéuticos denominados como fitofármacos. Actualmente, estos son regulados en el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud.

Sin perjuicio de los cambios que han existido, no se cuenta a la fecha con lineamientos específicos para esta clase de fármacos dada su especial naturaleza, tanto para su identificación, denominación, estabilidad, especificaciones de producto terminado, así como los estudios o información que avalen su eficacia y seguridad.

II.- OBJETIVO.

Este documento tiene como objetivo entregar lineamientos claros para el registro sanitario de fitofármacos en aspectos de calidad, seguridad y eficacia, de manera de facilitar tanto su proceso de solicitud como el de evaluación de registro sanitario.

III.- ALCANCE.

- *Esta guía comprende los productos fitofármacos los cuales podrán estar solos o asociados a otros componentes de origen vegetal.*
- *No se consideran fitofármacos los productos mezclados con medicamentos alopáticos.*
- *No se consideran dentro de los fitofármacos a los medicamentos herbarios tradicionales si estos cumplen con los requisitos establecidos en el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, en específico en cuanto a la autorización sanitaria que les permite su distribución en el país*

- Este documento recoge aspectos de la normativa vigente chilena, así como las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y agencias reguladoras internacionales y las farmacopeas reconocidas en Chile.

IV.- GLOSARIO DE DEFINICIONES.

- 1. Sustancia o estándar de referencia primaria (patrón primario):** Una sustancia que es ampliamente reconocida por poseer las cualidades apropiadas dentro de un contexto especificado y cuyo contenido asignado es aceptado sin requerir comparación con otra sustancia química, es decir corresponde a un producto homogéneo, con propiedades específicas (identidad, pureza y riqueza), que ha sido analizado y certificado por un organismo calificado y homologado (reconocido oficialmente).
- 2. Estándar secundario:** Un estándar cuyo valor de propiedad se asigna por comparación con un estándar primario de la misma propiedad o cantidad.
- 3. Estándar de referencia, patrón de referencia, o material de referencia:** es una sustancia preparada para su uso como patrón en un ensayo, identificación o prueba de pureza. En el caso de los fitofármacos, el patrón de referencia puede ser una muestra botánica de la droga vegetal, una muestra de la preparación vegetal, por ej. extracto o tintura o una sustancia químicamente definida, por ej. un constituyente con actividad terapéutica conocida, un marcador activo o un marcador analítico o una impureza conocida. La composición de los patrones de referencia debe controlarse adecuadamente y su pureza debe ser establecida mediante procedimientos cuantitativos validados.
- 4. Fitofármacos:** aquellas especialidades farmacéuticas cuyos ingredientes activos provienen de las partes aéreas o subterráneas de plantas u otro vegetal y están debidamente estandarizados.
- 5. Especificaciones:** corresponden a un documento técnico que define los atributos de una materia prima, material, producto, servicio u otro, y que determina las variables que deben ser evaluadas en éstos, describiendo todas las pruebas y ensayos y análisis utilizados para su determinación y estableciendo los criterios de aceptación o rechazo.
- 6. Droga vegetal o material vegetal:** La planta o partes de ella sin procesar, usadas con un propósito medicinal o farmacéutico.
- 7. Marcadores vegetales:** Son constituyentes químicamente definidos de los ingredientes activos del vegetal, de interés para propósitos de control de calidad, independientemente de que ellos tengan o no actividad terapéutica y que pueden servir para calcular la cantidad de ingredientes activos del vegetal en el producto final, siempre que hayan sido cuantificados en la droga o preparación vegetal empleada como materia prima en la preparación. La elección del marcador debe estar respaldada, por ejemplo, una forma de hacerlo es basarse en las farmacopeas.
- 8. Preparación vegetal:** Planta o partes de planta pulverizada, su extracto, tintura, jugo exprimido, aceite graso o esencial, goma o resina u otro producto de un proceso determinado, excluyendo sus constituyentes aislados definidos químicamente o sus mezclas, sin perjuicio de la posibilidad de contener otros componentes, tales como solventes, diluyentes o preservantes, los que deben ser declarados.

9. **Medicamentos herbarios tradicionales:** Son aquellos constituidos por las plantas o partes de plantas, frescas o desecadas, enteras o trituradas, envasadas y etiquetadas artesanalmente y rotuladas con la denominación utilizada por la costumbre popular en el ámbito de las tradiciones culturales chilenas, que hayan sido reconocidos en la respectiva norma técnica aprobada por decreto supremo del Ministerio, a la que se alude en el párrafo siguiente. Se entenderán registrados para los efectos de su libre venta y distribución, por el solo hecho que se haya autorizado el establecimiento donde se almacenan, elaboran, fraccionan o envasan o se realizan otras actividades propias de su procesamiento, debiendo cumplir las siguientes condiciones:

- a. Deberán estar en un listado contenido en una norma técnica aprobada por decreto supremo del Ministerio, dictada en uso de sus atribuciones legales técnico normativas, la que señalará la denominación, propiedades terapéuticas y usos de cada una de ellas, debiendo ser empleadas como auxiliares sintomáticos.
- b. Estar envasadas artesanalmente como especies vegetales aisladas, no mezcladas.
- c. Consignar en sus rótulos sólo aquellas propiedades reconocidas en el decreto aludido precedentemente.

V.- DENOMINACIÓN GENÉRICA Y EXPRESIÓN DE FÓRMULA.

La denominación de un producto farmacéutico corresponderá a su nombre genérico o nombre de fantasía, según proceda. En el caso de los fitofármacos el nombre genérico corresponde a la denominación taxonómica botánica de la materia prima activa vegetal o los ingredientes activos y corresponde al **nombre científico** completo del vegetal, de acuerdo a la nomenclatura binomial de Linneo, indicativo del género escrito con mayúscula la primera letra y la especie en minúscula, todo en letra cursiva, seguido del nombre o iniciales del clasificador en mayúscula (sin cursiva), el que puede estar acompañado de su nombre común, vernacular o vulgar.

Ejemplo para la expresión de la denominación:

Matricaria recutita L. manzanilla

Matricaria género

recutita especie

L clasificador

manzanilla nombre común

Un mismo vegetal puede tener varios nombres comunes o vulgares, y estos nombres pueden emplearse para más de una especie vegetal, lo cual podría llevar a confusión, tanto por su actividad terapéutica como por su toxicidad, por lo que es indispensable contar con el nombre científico aceptado para identificar una especie, así como sus sinonimias.

A continuación, se dan ejemplos de nombres comunes que representan a especies vegetales diferentes:

- **Matico:** *Buddleja globosa* Hope; *Piper aduncum* L.
- **Palo Negro:** *Leptocarpha rivularis* DC., *Adiantum chilense* Kaulf.
- **Efedra:** *Ephedra fragilis* Desf. frente a *E. gibraltarica* Boiss.
- **Ginseng:** *Panax ginseng* CA Meyer, *Eleutherococcus senticosus* Maxim.
- **Laurel:** *Laurus nobilis* L, *Prunus laurocerasus* L, *Daphne laureola* L, *Epilobium angustifolium* L; *Nerium oleander* L, etc.

Otra situación sería el mismo vegetal con distintas denominaciones (sinonimias):

- **Manzanilla de castilla:** *Matricaria chamomilla* L., sin: *Chamaemelum suaveolens* E.HLKrause, *Chamomilla recutita* (L.) Rausch. **Manzanilla romana:** *Chamaemelum nobile* (L.) All., sin: *Anthemis nobilis* L., *Anacyclus aureus* L.
- **Lino:** *Linum usitatissimum* L., sin: *Linum crepitans* (Boenn.) Dumort., *Linum humile* Mill.
- **Ricino:** *Ricinus communis* L., sin: *Cataputia major* Ludw., *Croton spinosus* L.
- **Uña de gato:** Existen alrededor de 60 especies del género *Uncaria*, todas ellas de regiones tropicales. Poco menos de 40 especies habitan África y Asia; en cambio, en Sudamérica se han informado sólo dos especies: *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*. En Sudamérica se denominan popularmente como uña de gato 22 especies botánicas diferentes.

Para la expresión de **fórmula** deberá incluir la o las partes del vegetal y señalar el tipo de preparado vegetal seguido de su nombre científico con su concentración y su equivalencia en el marcador vegetal, cuando corresponda.

Además, debe señalar el tipo de **preparación vegetal**, tales como; extracto seco, extracto fluido, extracto blando, polvo, resina, jugo, aceite esencial, u otros.

En caso de los extractos, además se deberán indicar el o los solventes de extracción y la Relación "Droga:Extracto" (RDE).

Ejemplos para la expresión de la fórmula:

- Extracto líquido de flores de *Matricaria chamomilla* L., RDE (1:1), solvente de extracción: etanol 96% V/V: agua: solución de amoníaco 10% V/V (50: 47,5: 2,5)
- Extracto líquido de flores de *Matricaria chamomilla* L., RDE (1:1), solvente de extracción: etanol 55% V/V

VI.- PRESENTACIÓN DE ANTECEDENTES PARA EL REGISTRO SANITARIO.

VI.A.- REQUISITOS GENERALES.

Los requisitos generales para el registro de medicamentos se encuentran contenidos en el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, con las consideraciones particulares establecidas en el artículo 40 del reglamento. Dicha norma contempla las siguientes precisiones para el registro de fitofármacos, atendida su naturaleza:

- a) La seguridad deberá ser avalada con la presentación de estudios pre-clínicos, toxicológicos en animales y clínicos fase I, mientras que la eficacia debe ser avalada con estudios clínicos fase II y III. En los casos en que exista información proveniente de literatura oficial de los diferentes organismos internacionales o extranjeros, tales como OMS, FDA o EMEA; al momento de solicitar un registro sanitario, esta se aceptará como válida en reemplazo de la anterior.
- b) Las solicitudes deberán ceñirse a lo establecido en los requisitos generales del registro, con las siguientes reglas especiales:
 - b.1) No se requerirá la presentación de estudios de equivalencia terapéutica al momento de su registro o en sus posteriores modificaciones.
 - b.2) Se deberá incluir la descripción del proceso de fabricación.

b.3) Su denominación genérica corresponderá a la denominación taxonómica botánica del vegetal que aporta el o los ingredientes activos.

b.4) La expresión de su fórmula cuali-cuantitativa deberá incluir: el tipo de preparación vegetal empleada, tales como extracto seco, extracto fluido, extracto blando, polvo u otro; seguido de la o las partes del vegetal que se emplean, más su nombre científico con su concentración y su equivalencia en un marcador vegetal, cuando corresponda.

b.5) No podrán incluir mezclas con medicamentos alopáticos.

b.6) La identidad y pureza de los componentes se establecerá de acuerdo con lo que dispongan las farmacopeas o las fuentes de información científica internacionales o extranjeras, debiendo presentarse la correspondiente validación de la metodología analítica propuesta.

b.7) La metodología analítica para la evaluación del producto terminado, así como sus materias primas, deberá aparecer en alguna de las farmacopeas oficialmente aceptadas en nuestro país o en fuentes de información científica extranjeras o se deberá presentar la correspondiente validación de la metodología analítica propuesta.

b.8) Deberán cumplirse las especificaciones de producto terminado de acuerdo a la forma farmacéutica en que ellos se presenten, sin embargo, podrá exceptuarse la valoración del o los principios activos en el producto terminado, reemplazándose ésta por la valoración del marcador vegetal específico.

b.9) No se considerarán fitofármacos los productos que contienen principios activos aislados o sintéticos, aunque sean preparados de materia prima de origen vegetal.

De acuerdo al reglamento, para el registro de medicamentos hay dos procedimientos; ordinario y simplificado, según se trate de un producto que introduzca una modificación a lo previamente aprobado o no.

Para el registro de productos de combinación no se pueden asociar fitofármacos, homeopáticos, entre sí o con otras especialidades farmacéuticas.

Los antecedentes de la solicitud de registro deben ser exhibidos de acuerdo al formato de presentación de antecedentes, aprobado mediante resolución N° 2232, de 2020, del Instituto de Salud Pública de Chile.

Los documentos requeridos se organizan en cinco módulos para el registro en general. No obstante, se indicarán para cada módulo los requerimientos específicos para este tipo de productos.

Para cada módulo del formato, el Instituto de Salud Pública de Chile también cuenta con guías aprobadas mediante resolución:

Formato de presentación de solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos – módulo 1

Formato de presentación de solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos – módulo 3

Módulo 1.- Información administrativa.

En este módulo se incorporan los requerimientos administrativos y legales de acuerdo con la legislación chilena. Dentro de los aspectos que se contemplan en este apartado, se pueden encontrar detalles de la solicitud, documentos legales, empresas participantes durante todo el ciclo de vida, lo que a su vez puede contemplar: fabricante, licenciante, acondicionador, entre otros. Adicionalmente, se presentan los folletos de información al paciente y profesional, así como los detalles de rótulos del producto.

Sección	Descripción
1	Módulo administrativo y legal
1.1	Información de la solicitud
	1.1.1 Tabla de contenidos módulo 1 1.1.2 Carta de presentación
1.2	Información específica bajo la regulación nacional
	1.2.1 Formulario de solicitud 1.2.2 Carta de solicitud de información no divulgada 1.2.3 Cambios de titular de registro sanitario 1.2.4 Convenios e información de soporte legal 1.2.4.1 Diagrama de cadena de fabricación y distribución El diagrama de cadena de fabricación y distribución debe describir todos los participantes del proceso de manufactura hasta su distribución. Debe contemplar desde quien realiza la extracción del material vegetal. 1.2.4.2 Certificado BPM 1.2.4.2.1 Certificado BPM principio activo El certificado BPM del principio activo debe tener alcance para la extracción del material vegetal 1.2.4.2.2 Certificado BPM producto terminado El certificado de BPM debe tener alcance para la elaboración de productos fitofármacos 1.2.4.3 Certificado de producto farmacéutico o certificado de libre venta Certificado de producto farmacéutico o certificado de registro sanitario debe indicar la fórmula del producto a registrar, indicando claramente la droga vegetal/preparación vegetal declarada como principio activo 1.2.4.4 Convenio de fabricación Debe indicar el producto con la fórmula a registrar, indicando claramente la droga vegetal/preparación vegetal declarada como principio activo 1.2.4.5 Convenio de control de calidad 1.2.4.6 Convenio de importación 1.2.4.7 Convenio de almacenamiento y distribución 1.2.4.9 Contrato de licencia o poder

1.3	Información y rotulado de medicamentos
	Los siguientes documentos deberán presentarse en formato Word editable 1.3.1 Folleto de información al profesional 1.3.2 Folleto de información al paciente 1.3.3 Proyecto de rotulado y maquetas 1.3.4 Especificaciones de producto terminado
1.4	Requerimientos específicos para diferentes tipos de solicitud
1.5	Información relativa a farmacovigilancia
1.6	Estudios biofarmacéuticos (No aplica)
1.7	Formularios de validación de procesos y sus modificaciones
1.8	Información relativa a productos pediátricos
1.9	Información regulatoria extranjera
1.10	Reuniones asociadas al proceso de registro
1.11	Historial de cambios del producto

Módulo 2.- Resumen general.

Este módulo podrá ser reemplazado por una carta declaratoria conteniendo la siguiente información, cuando corresponda:

- Titular del registro (solicitante) y su dirección;
- Denominación genérica y denominación de fantasía;
- Forma farmacéutica;
- Indicación terapéutica;
- Fabricante del principio activo y su dirección;
- Fabricante del producto terminado y su dirección;
- Acondicionador y su dirección;
- Distribuidor y su dirección;
- Almacenador y su dirección;
- Importador y su dirección.

Módulo 3.- Calidad.

Toda solicitud de registro sanitario debe cumplir con los requisitos de calidad señalados en el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, en especial atención de lo dispuesto en el artículo 32.

La información presentada en este apartado está relacionada con la sustancia activa (identificado con la letra "S") y el producto terminado (identificado con la letra "P"). Esta sección contiene información técnica de estudios de validación, reportes detallados de la caracterización del principio activo, proceso de manufactura y controles en proceso, estudios de estabilidad, especificaciones del producto terminado, entre otras. Finalmente, este módulo permite conocer el desarrollo del producto desde la elaboración de la sustancia activa hasta el producto terminado, que es liberado por el sitio de manufactura.

Sección	Descripción
3	Calidad
3.1	Tabla de contenidos módulo 3
3.2	Contenido
3.2.S	Principio activo
3.2.S.1	Información general del principio activo
	<p>3.2.S.1.1 Nomenclatura <i>Se debe proporcionar la información sobre la nomenclatura de la droga vegetal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Nombre científico de la planta (género, especie, variedad y clasificador) y quimiotipo (cuando corresponda).</i> ● <i>Parte (s) de la planta usada(s)</i> ● <i>Definición de la droga vegetal o preparación vegetal</i> ● <i>Proporción de la droga vegetal a la preparación vegetal (relación RDE)</i> ● <i>Disolvente(s) de extracción</i> ● <i>Declaración de los excipientes que forman parte de la preparación vegetal (por ejemplo, conservantes, vehículos).</i> <p>3.2.S.1.2 Estructura</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Descripción de la droga vegetal/preparación vegetal.</i> ● <i>Descripción de los constituyentes con actividad terapéutica conocida y de los marcadores.</i> ● <i>Otro(s) constituyente(s), si corresponde</i> ● <i>Marcadores: la elección del marcador debe estar respaldada, por ejemplo, a aquellos referidos en las farmacopeas.</i> ● <i>Valoración: cuantificación de marcadores o constituyentes con conocida actividad terapéutica, más su respectiva metodología. Cuando sea posible debe incluirse un procedimiento específico, indicativo de estabilidad, para determinar el contenido de la droga vegetal en la preparación vegetal. Si se utiliza un método no específico para valoración (justificado técnicamente), debe disponer de otro procedimiento analítico de apoyo para lograr la especificidad. Por ejemplo, si la valoración de los glucósidos antraquinónicos (sen) se realiza por espectrofotometría UV-visible, entonces se puede usar una combinación de esta valoración con un test de identificación adecuado (cromatografía de huella digital).</i> <p>3.2.S.1.3 Propiedades generales <i>Se debe adjuntar una lista de las propiedades fisicoquímicas y otras propiedades relevantes de la droga vegetal</i></p>
3.2.S.2	Proceso de fabricación
	<p>3.2.S.2.1 Fabricantes Para preparaciones vegetales. <i>El nombre, la dirección y el proceso que realiza cada fabricante y cada sitio o instalación de fabricación propuesta, involucrada en la fabricación y pruebas de la preparación vegetal, donde corresponda.</i></p> <p>3.2.S.2.2 Descripción del proceso de fabricación y controles de proceso (nombre, fabricante) Para Droga vegetal <i>Se debe proporcionar información para describir adecuadamente la producción y recolección de plantas, incluyendo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Origen geográfico de la droga vegetal.</i> ● <i>Condiciones de Cultivo (Buenas Prácticas Agrícolas), tratamiento previo y posterior a la cosecha, secado y almacenamiento.</i> ● <i>Precisar estandarización en drogas vegetales secas.</i> <p>Para preparaciones vegetales</p>

	<p>Se debe proporcionar información para describir adecuadamente el proceso de fabricación de la preparación vegetal, incluidos los datos de la droga vegetal como se describió anteriormente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Descripción del procesamiento (incluido el diagrama de flujo) ● Disolventes, reactivos ● Etapas de purificación ● Estandarización/Cuantificación ● Tamaño del lote <p>3.2.S.2.3 Control de material</p> <p>3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación de proceso</p> <p>3.2.S.2.6 Desarrollo/Historial del proceso de fabricación</p> <p>Un breve resumen que describe el desarrollo de la preparación vegetal, teniendo en cuenta la vía de administración y uso. La comparabilidad de la composición de los fitoquímicos de la preparación vegetal, utilizado para respaldar los datos bibliográficos.</p>
3.2.S.3	<p>Caracterización del principio activo</p>
	<p>3.2.S.3.1 Estructura y otras características</p> <p>Para drogas vegetales</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Información sobre las características botánicas, macroscópicas, microscópicas, fitoquímicas. Si es necesario debe proporcionarse la caracterización y la actividad biológica. ● Una prueba de identidad óptima debiese ser capaz de discriminar entre especies vegetales similares y/o potenciales adulterantes o sustitutos. Las pruebas de identidad deben ser específicas para la droga vegetal y por lo general son una combinación de tres o más de los siguientes ensayos: <ul style="list-style-type: none"> ● Características macroscópicas ● Características microscópicas ● Procedimientos cromatográficos ● Reacciones químicas <p>Para preparaciones vegetales</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Información sobre la caracterización fitoquímica, fisicoquímica y actividad biológica si es necesario. La sola prueba de identidad por tiempo de retención cromatográfico no se considera específica, sin embargo, una combinación de ensayos cromatográficos (ejemplo HPLC y TLC) o una combinación de pruebas en un solo procedimiento, como HPLC/UV con arreglo de diodos, HPLC / MS o GC / MS podrán ser aceptadas. <p>3.2.S.3.2 Impurezas</p> <p>Para drogas vegetales</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Se deben evaluar los contaminantes potenciales que se originan de la droga vegetal, tratamientos de producción y post cosecha tales como, pesticidas y residuos de fumigantes, metales tóxicos, aflatoxinas y ocratoxina A, contaminación microbiana, así como los posibles adulterantes. Los productos de degradación, si es pertinente, por ej. degradantes potenciales formados durante el almacenamiento o los que puedan surgir como consecuencia de tratamientos de descontaminación. <p>Para preparaciones vegetales</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Se deben evaluar los contaminantes potenciales que se originan de la droga vegetal, tratamientos de producción y post cosecha tales como pesticidas y residuos de fumigantes, metales tóxicos, aflatoxinas y ocratoxina A, contaminación microbiana, así como los posibles adulterantes. El riesgo de la contaminación radiactiva. Los productos de degradación, si es pertinente, por ej. degradantes potenciales formados durante el almacenamiento o los que puedan surgir como consecuencia de tratamientos de descontaminación. ● Solventes residuales ● Derivados de procesos de manufactura
3.2.S.4	<p>Controles</p>

	<p>3.2.S.4.1 Especificaciones Para drogas vegetales/Preparación vegetal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las especificaciones de drogas vegetales/preparación vegetal deberán ajustarse a la monografía oficial, en el caso que se disponga de, esta monografía. • El análisis y su rango de aceptación deben presentarse en una tabla. • Se requiere la especificación de la droga vegetal en el caso de aceites grasos o esenciales utilizados como principios activos de fitofármacos. • Además, deben definirse límites máximos para aquellos componentes potencialmente tóxicos e impurezas de algunas drogas vegetales (p.ej. alcaloides de pirrolizidina, aceites esenciales que contienen safrol, entre otros). • Debe presentar evaluación de contenido o presencia de pesticidas, residuos de fumigantes, metales tóxicos, aflatoxinas. <p>3.2.S.4.2 Metodología analítica Para la droga vegetal/preparación vegetal, se debe proporcionar lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monografías de las farmacopeas oficialmente reconocidas. • En todos los casos, detalles de cualquier prueba adicional. • Una descripción detallada de todos los procedimientos analíticos, cuando se haga referencia a una especificación interna. <p>3.2.S.4.3 Validación de la metodología analítica Se debe proporcionar información de validación analítica, incluidos datos experimentales para el procedimiento no farmacopeico utilizado.</p> <p>3.2.S.4.4 Análisis de lote Se debe proporcionar certificados de análisis de los lotes analizados.</p> <p>3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe adjuntar una justificación para la especificación de la droga vegetal y de la preparación vegetal, a menos que, se base en una monografía de farmacopea oficial. • Se debe entregar el fundamento y la justificación para incluir y/o excluir las pruebas para atributos de calidad específicos. En el caso que estén disponibles, los datos experimentales históricos, deben tenerse en cuenta para establecer los criterios de aceptación. • Marcadores utilizados para el análisis cuantitativo y cualitativo.
3.2.S.5	<p>Materiales o estándar de referencia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procedencia del estándar de referencia primario • Boletín de análisis y caracterización • Espectrograma, cromatograma, entre otras
3.2.S.6	<p>Sistema envase-cierre Se debe proporcionar una descripción de los sistemas de cierre del contenedor, incluidos los materiales y sus especificaciones.</p>
3.2.S.7	<p>Estabilidad</p>
	<p>3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones El propósito del estudio de estabilidad es establecer la vida útil aplicable a todos los lotes de la sustancia activa fabricados en circunstancias similares. Se deben resumir los tipos de estudios realizados, los protocolos utilizados y los resultados de los estudios. El resumen debe incluir conclusiones con respecto a las condiciones de almacenamiento. Las pruebas de estrés generalmente se consideran innecesarias para los preparados vegetales. El estándar debe ser medido por procedimientos cuantitativos validados.</p> <p>3.2.S.7.2 Protocolo de estabilidad post- aprobación y compromisos</p> <p>3.2.S.7.3 Datos del estudio de estabilidad Planillas con los resultados durante el periodo de tiempo estudiado</p>
3.2.P	<p>Producto farmacéutico terminado (Fitofármaco)</p>

<p>3.2.P.1</p>	<p>Descripción y composición <i>Se debe entregar una descripción del fitofármaco y su composición. La información proporcionada debe incluir, por ejemplo:</i> <i>Descripción de la forma de dosificación, composición, es decir: lista de todos los componentes de la forma farmacéutica y su cantidad por unidad (incluidos los excesos y materias primas utilizadas y eliminadas durante el proceso, si los hubiese), la función de los componentes y una referencia a normas de calidad por ejemplo: monografías complementarias o especificaciones del fabricante, descripción de los diluyentes de reconstitución que lo acompañan, tipo de envase y cierre utilizado para la forma farmacéutica y diluyente para la reconstitución, si corresponde.</i></p>
<p>3.2.P.2</p>	<p>Desarrollo farmacéutico</p> <p>3.2.P.2.1 Componentes del fitofármaco <i>Un breve resumen que describe el desarrollo del fitofármaco, teniendo en cuenta la vía de administración y el uso. Debe contener información sobre los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación, el sistema de envase/cierre, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso, son apropiados para la finalidad especificada en la solicitud.</i> <i>Además, en esta sección se debe identificar y describir la formulación y los atributos del proceso (parámetros críticos) que pueden influir en la reproducibilidad del lote y el rendimiento del producto.</i> <i>El tipo de extracto según la monografía farmacopeica y la elección de los marcadores debe estar justificada.</i> <i>Se pueden incluir también los datos de apoyo y los resultados de estudios específicos o literatura publicada.</i> <i>Se puede hacer referencia a datos adicionales de apoyo a las secciones clínicas o no clínicas relevantes de la solicitud.</i></p> <p>3.2.P.2.1.1 Principio activo <i>Se debe respaldar la compatibilidad del principio activo con los excipientes de la formulación. Además, debe avalar las características fisicoquímicas principales (por ejemplo, contenido de agua, solubilidad, distribución del tamaño de partícula) del principio activo que puede influir en el rendimiento del fitofármaco.</i></p> <p>3.2.P.2.1.2 Excipientes <i>La elección de los excipientes debe ser fundamentada en relación con sus respectivas funciones.</i></p> <p>3.2.P.2.2 Fitofármaco</p> <p>3.2.P.2.2.1 Desarrollo formulación</p> <p>3.2.P.2.2.2 Excesos <i>Cualquier excedente en la formulación se debe justificar</i></p> <p>3.2.P.2.2.3 Propiedades biológicas y fisicoquímicas <i>Parámetros relevantes para el desempeño del fitofármaco, como la desintegración y/o la disolución, la distribución del tamaño de las partículas, las propiedades reológicas y la actividad biológica, cuando corresponda.</i></p> <p>3.2.P.2.3 Desarrollo proceso de manufactura <i>La selección y optimización del proceso de fabricación en particular sus aspectos críticos, deben ser explicados.</i></p> <p>3.2.P.2.4 Envase <i>La idoneidad del sistema de cierre utilizado para el almacenamiento, debe estar respaldado. Se debe considerar, por ejemplo, la elección de materiales, protección contra la humedad y la luz, compatibilidad de los materiales con la forma farmacéutica. Para productos estériles, la integridad del envase debe tener en cuenta el sistema de cierre para evitar la contaminación microbiana.</i></p> <p>3.2.P.2.5 Atributos microbiológicos <i>Cuando sea apropiado, se deben señalar los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica, incluyendo, por ejemplo, la justificación de los límites microbianos, la selección y eficacia de los sistemas conservantes.</i></p> <p>3.2.P.2.6 Compatibilidad</p>

	<p>La compatibilidad del fitofármaco con soluciones diluyentes para reconstitución o dispositivos de dosificación debe considerar aspectos como: la precipitación del fitofármaco en solución, su estabilidad, etc. Además, la forma farmacéutica compatible con la naturaleza del principio activo (por ejemplo: sustancia oleosa en cápsula blanda)</p>
3.2.P.3	Proceso de fabricación
	<p>La selección y optimización del proceso de fabricación, en particular sus aspectos críticos, deben ser justificados.</p> <p>3.2.P.3.1 Fabricantes Se debe incluir el nombre, dirección y responsabilidad de todos los involucrados en cada una de las etapas del proceso de fabricación y los establecimientos de cada fabricante, así como las autorizaciones sanitarias de cada sitio de producción propuesto.</p> <p>3.2.P.3.2 Fórmula de lote</p> <p>3.2.P.3.3 Descripción del proceso de fabricación y controles Se debe presentar un diagrama de flujo que indique los pasos del proceso, incluyendo ingreso de los materiales. Se deben identificar los controles, los pasos y puntos críticos del proceso, las pruebas intermedias y del producto terminado final. Además del flujo se debe presentar la descripción narrativa del proceso de fabricación, incluido el envasado. También se debe proporcionar el número de pasos realizados y la escala de producción, identificando los equipos utilizados, por ejemplo: mezclador de tambor, mezclador en línea, homogenizador, etc. y la capacidad de trabajo, en su caso.</p> <p>3.2.P.3.4 Controles de pasos críticos e intermedios Pasos críticos: se deben proporcionar las pruebas y los criterios de aceptación para asegurar que el proceso es controlado. Intermedios: detalles de todas las pruebas de control, procedimientos de prueba y límites aplicados en cualquier etapa intermedia del proceso de fabricación.</p> <p>3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso Se debe proporcionar el protocolo y los resultados de la validación del proceso de fabricación.</p>
3.2.P.4	Control de excipientes
	<p>3.2.P.4.1 Especificaciones Se debe proporcionar las especificaciones de cada excipiente en conformidad a la normativa, a monografía farmacopeica o especificaciones internas.</p> <p>3.2.P.4.2 Procedimientos analíticos</p> <p>3.2.P.4.3 Validación de procesos analíticos</p> <p>3.2.P.4.4 Justificación de especificaciones</p> <p>3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano o animal Debe proporcionarse Información sobre excipientes de origen humano o animal (por ejemplo, estearato de magnesio, lactosa, gelatina, etc.), con respecto a los agentes adventicios (por ejemplo, encefalopatía espongiforme bovina, fuentes, especificaciones, descripción de las pruebas realizadas, datos de seguridad viral).</p> <p>3.2.P.4.6 Nuevos excipientes</p>
3.2.P.5	Control de producto terminado
	<p>3.2.P.5.1 Especificaciones Las especificaciones de producto terminado deberán tener concordancia entre la metodología analítica presentada y su validación. Las especificaciones de producto terminado del fitofármaco deben proporcionarse en una tabla en formato Word editable.</p> <p>3.2.P.5.2 Metodología analítica Se debe proporcionar una descripción detallada de los procedimientos analíticos utilizados en conformidad a las especificaciones de producto terminado, para el control del fitofármaco.</p> <p>3.2.P.5.3 Validación de la metodología analítica</p>

	<p>Se debe presentar el reporte de la validación de la metodología analítica.</p> <p>3.2.P.5.4 Análisis de lotes Una descripción de los lotes (tamaño del lote, fecha de producción, fecha de análisis) y resultados del análisis de al menos tres lotes. Los resultados del análisis se dan como cifras reales siempre que sea posible en lugar de declaraciones como "conforme", "cumple", etc. Si se usa cromatografía en capa fina, se debe incluir una imagen fotográfica en color para ilustrar los resultados.</p> <p>3.2.P.5.5 Caracterización de impurezas Se debe proporcionar información sobre la caracterización de las impurezas.</p> <p>3.2.P.5.6 Justificación de especificaciones Se debe proporcionar la justificación técnica de las especificaciones de calidad del producto.</p>
3.2.P.6	<p>Materiales o estándares de referencia Se debe presentar la información sobre los estándares de referencia o los materiales de referencia utilizados para el control del fitofármaco. En caso de que se utilice un estándar primario de referencia, se deberá acompañar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El boletín o certificado de análisis del estándar. - Espectrograma o cromatograma de la materia prima activa y el estándar.
3.2.P.7	<p>Sistema envase-cierre Se debe proporcionar una descripción de los sistemas de cierre del contenedor, incluido la descripción del tipo de material de cada componente del envase primario y sus especificaciones.</p>
3.2.P.8	<p>Estabilidad El protocolo del estudio de estabilidad debe proporcionar información sobre: fabricante del principio activo, fabricante del producto terminado, envase, fórmula y las condiciones de almacenamiento.</p>
	<p>3.2.P.8.1 Resumen de estabilidad y conclusiones 3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad post-aprobación y compromisos 3.2.P.8.3 Datos del estudio de estabilidad Los resultados de los estudios de estabilidad deben presentarse en un formato apropiado, como tablas, gráficos o narrativa, que incluya la descripción de los lotes, tamaño del lote, fecha de producción y fecha de análisis. Se debe adjuntar la Información sobre los procedimientos analíticos utilizados para generar los datos, la validación de estos procedimientos y los perfiles cromatográficos.</p>
3.2.A	Apéndices
3.2.R	Información regional
3.3	Referencias de literatura

Módulo 4.- Información no clínica.

La información presentada en este módulo corresponde a los estudios no clínicos o preclínicos, toxicológicos en animales y clínicos fase I para sustentar la seguridad del fitofármaco, en caso que éste no cuente con monografía que contenga esta información.

Para los fitofármacos formulados en base a una asociación de principios activos se recomienda considerar, cuando corresponda:

- Las interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas de la asociación, puesto que ellas pueden afectar la razón riesgo/beneficio.

- *Demostrar que la asociación es clínicamente benéfica, aun cuando la vida media o la duración de la acción del producto con los componentes activos asociados difiera mucho de las vidas medias y la duración de la acción de las monodrogas.*
- *La seguridad de todas las asociaciones a dosis fijas debe estar probada por métodos adecuados.*

Sección	Descripción
4	Reporte de estudios no clínicos
4.1	Índice de contenidos módulo 4
4.2	Reporte de estudios
	4.2.1 Farmacología 4.2.2 Farmacocinética 4.2.3 Toxicología
4.3	Referencias bibliográficas <i>Monografía clínica y farmacológica que sustente la seguridad del fitofármaco, en idioma español, suscrita por el director técnico o asesor técnico.</i>

Módulo 5.- Información clínica.

Este módulo tiene como objetivo la presentación de los reportes clínicos y su información relacionada para evaluar la eficacia de los fitofármacos, la cual debe ser respaldada con estudios clínicos fase II y III. En los casos en que exista información de este tipo, proveniente de literatura oficial de Instituciones como la OMS o de agencias internacionales, como la EMA entre otras; al momento de solicitar un registro sanitario, esta se aceptará como válida en reemplazo de la anterior.

- *Cuando se trate de un fitofármaco formulado como una asociación de principios activos, se deben cumplir los siguientes requisitos:*
- *Los componentes de la preparación deben tener efecto benéfico acorde con la finalidad propuesta para el producto.*
- *La preparación presenta un beneficio, porque cumple una o más de las siguientes condiciones:*
 - ❖ *Existen efectos sinérgicos aditivos de los componentes al actuar sobre iguales o diferentes blancos,*
 - ❖ *La asociación presenta un efecto aditivo mayor que los componentes aislados.*
 - ❖ *Los efectos adversos de un determinado componente son disminuidos o anulados, (ej.: al reducir la dosis de componentes que actúan en la misma dirección).*
- *La asociación simplifica la terapia o aumenta la seguridad de esta. Esto puede ocurrir si cumple una o más de las siguientes condiciones:*
 - ❖ *Mejora el cumplimiento de la terapia (por reducción de la frecuencia de administración y/o simplificación de la dosis de administración)*
 - ❖ *Aumento de la absorción.*
 - ❖ *Mejora la formulación desde un punto de vista galénico.*

- La eficacia se puede establecer a través de documentación clínica o farmacológica para cada componente y para la asociación.
- También se aceptará como fundamento de la asociación, aquella que avale el uso tradicional de determinadas asociaciones, cuando corresponda.

Sección	Descripción
5	Reporte de estudios clínicos
5.1	Índice de contenidos del módulo 5
5.2	Lista tabulada de todos los estudios clínicos
5.3	Reportes de estudios clínico 5.3.1 Reportes de estudios biofarmacéuticos 5.3.2 Reportes de estudios pertinentes a la farmacocinética usando biomateriales humanos 5.3.3 Informe de estudios farmacocinéticos 5.3.4 Informes de estudios farmacodinámicos en humanos 5.3.5 Informes de estudios de seguridad y eficacia 5.3.6 Reportes de experiencia clínica luego de la comercialización 5.3.7 Registros clínicos (case report form, CRF) y listado de pacientes individuales
5.4	Referencias bibliográficas <ul style="list-style-type: none"> • Referencias literarias/bibliográficas, información proveniente de literatura oficial de los diferentes organismos internacionales o extranjeros, tales como OMS, EMA, entre otras. • Monografía clínica y farmacológica que sustente la eficacia del fitofármaco, en idioma español, suscrita por el director técnico o asesor técnico.

VII.- MARCO REGULATORIO Y REFERENCIAS.

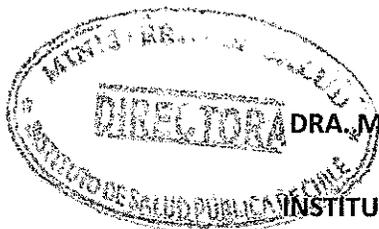
1. Código Sanitario; <http://bcn.cl/2sq8h>.
2. Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 1989; del Ministerio de Salud; <http://bcn.cl/2evwa>.
3. Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud; <http://bcn.cl/2i4j1>.
4. Código Penal; <http://bcn.cl/2upuz>.
5. Ley N° 18.164; <http://bcn.cl/2m0d5>.
6. Decreto Supremo N° 466, de 1984, del Ministerio de Salud; <http://bcn.cl/2f9v0>.
7. Decreto Exento 159, de 2013, del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N° 127 de Buenas Prácticas de Manufactura; <http://bcn.cl/33n8a>.
8. Decreto Exento 57, de 2013, del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N° 147 de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Buenas Prácticas de Distribución; <http://bcn.cl/2firh>.
9. Resolución Exenta N° 12166, de 2004, que aprueba la "Guía de especificaciones de producto farmacéutico terminado"; <https://www.bcn.cl/levchile/navegar?idNorma=234867>.
10. Nota Técnica 1: "Armonización de especificaciones de producto terminado y controles en origen y su anexo" (Nota Técnica 1 Formato hoja Especificaciones de producto terminado) <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Nota%20t%C3%A9cnica%20N%C2%B01%20EPT%20v%2000%20FINAL%20WEB.pdf>.

11. Decreto Exento 29, de 2012, que Aprueba la Norma Técnica N° 129 "Guía para la realización y presentación de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos en Chile". <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1036804>.
12. Resolución Exenta N° 201, de 2015, que "Establece Guía técnica para la realización de la validación de métodos de ensayo"; <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Gu%C3%ADa%20Realizaci%C3%B3n%20Validaci%C3%B3n%20M%C3%A9todos%20de%20Ensayo%20Res.%20Ex.%20201.pdf>.
13. "Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines". World Health Organization Regional Office for the Western Pacific; 1993. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/207008>.
14. "WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report". World Health Organization Technical Report Series, N° 863, 1996. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41849>.
15. "Quality assurance of Pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials". Vol. 1, World Health Organization, 1997. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41992>.
16. Medicinal Plants in China; World Health Organization; Regional Office for Western Second Printing, Pacific 1997.
17. "Quality control methods for medicinal plant materials". World Health Organization, 1998. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41986>.
18. "Basic test for drugs: pharmaceuticals substances, medicinal plants materials and dosage forms". World Health Organization; 1998. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41986>.
19. Regulatory situation of Herbal Medicines, World Health Organization; Geneva; 1998. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63801>.
20. "WHO monographs on selected medicinal plants". Volume 1; World Health Organization; Geneva; 1999. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42052>.
21. Situación reglamentaria de hierbas medicinales, World Health Organization; Geneva; 2000. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66629/WHO_TRM_98.1_spa.pdf?sequence=1.
22. Legal Status of traditional Medicine and Complementary/Alternative Medicine; World Health Organization; Geneva; 2001; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42452>.
23. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine World Health Organization; Geneva; 2001. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66783>.
24. "WHO monographs on selected medicinal plants". Volume 2; World Health Organization; Geneva; 2002. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545372.pdf?sequence=2>.
25. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants; World Health Organization; Geneva; 2003. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42783>.
26. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems; World Health Organization; Geneva; 2004. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43034>.
27. National policy on Traditional Medicine and regulation of herbal Medicines; Regulatory situation of Herbal Medicines, World Health Organization; Geneva; 2005. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43229>.
28. "WHO monographs on selected medicinal plants". Volume 3; World Health Organization; Geneva; 2007. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9789241547024_eng.pdf.
29. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues; World Health Organization; Geneva; 2007. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43510>.
30. WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines; 2007. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43672>.

31. "WHO monographs on selected medicinal plants". Volume 4; World Health Organization; Geneva; 2009.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9789241547055_enq.pdf.
32. "WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS)"; World Health Organization; Geneva; 2010.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44059>.
33. WHO Global report on traditional and complementary medicine 2019; World Health Organization; Geneva; 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342>.
34. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002 - 2005. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67314/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf?sequence=1.
35. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014 - 2023. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95008/9789243506098_spa.pdf.
36. "The Complete German Commission E Monographs". Mark Blumenthal, ed.; Therapeutic Guide To Herbal Medicines; The American Botanical Council, Austin, Texas; Integrative Medicine Communications, Boston, Massachusetts; 1998.
37. The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) is the European Medicines Agency's (EMA) committee responsible for compiling and assessing scientific data on herbal substances, preparations and combinations, to support the harmonization of the European market.
38. "ESCOP Monographs". Ed. by European Scientific Cooperative on Phytotherapie (ESCOP), Scientific Committee, fascículos 1, a, 3, 4 y 5, así como los que se publiquen a futuro (actualmente la EMEA está evaluando considerar estas monografías textos oficiales).
39. "British Herbal Pharmacopoeia". Published by the British Herbal Medicine Association, 1996.
40. "Plantas medicinales y drogas vegetales para infusión y tisana. Un manual de base científica para farmacéuticos y médicos". Edición española a cargo de Salvador Cañiguel, Roser Vila y Max Wichtl. (traducción de la edición original alemana titulada "Teedrogen: ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage").
41. Tratado de fitomedicina, bases clínicas y farmacológicas". Dr. Jorge R. Alonso, Isis Ediciones S.R.L., Buenos Aires, Argentina; 1998.
42. "Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants". Bruneton J.; 2D edition; Lavoisier Publishing Inc., Paris, Francia; 1999.
43. "Herbal Medicine, Expanded Commission E monographs". Blumenthal, Goldberg, Brinckmann; American Botanical Council; Integrative Medicine Communications, USA, 2000.
44. "Plantas Tóxicas". Bruneton J.; Editorial Acribia S.A., Zaragoza, España; 2001.
45. "Stockley's herbal medicines interactions". Baxter, Karen, Sam Driver, and Elizabeth Williamson; UK: Pharmaceutical Press, Reino Unido, 2013.
46. The NAPRALERT Database of Natural Products, Ethnomedicine, Pharmacology, and Botany.
47. Medicines Complete, Natural Medicines
48. Listado de plantas tóxicas para Chile emitidas por el Instituto de Salud Pública de Chile. <https://www.ispch.gob.cl/anamed/regimen-de-control-sanitario/listado-de-plantas-toxicas-para-chile/>.
49. American Herbal Pharmacopoeia <https://herbal-ahp.com/>.
50. British and Canadian Compendium of Herbs and Natural medicinal products, Natural Health Products Standard Terminology Guide https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/pubs/natur/ossta-qtnps-enq.pdf.
51. Farmacopea Brasileira <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/8031json-file-1>.
52. Farmacopea Chilena 4^{ta} edición; 2017".

2.- **PUBLÍQUESE** el presente acto administrativo en el sitio web institucional www.ispch.cl y un extracto del mismo en el Diario Oficial.

Anótese y publíquese



[Handwritten signature]

DRA. MARÍA JUDITH MORA RIQUELME
DIRECTORA (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

[Handwritten signature]
Transcrito Fielmente
Ministro de FÉ
Mauricio Orellana Valdés

28/11/2022
Resol. A1/N° 929
Ref., S/R
ID N° 884017

- Distribución:**
- Asesoría Jurídica.
 - Departamento Agencia Nacional de Medicamentos.
 - Gestión de Trámites.
 - Unidad de Comunicaciones e Imagen Institucional.